



Quelle activité physique pour traiter le syndrome métabolique ?

Frédéric Dutheil

► To cite this version:

Frédéric Dutheil. Quelle activité physique pour traiter le syndrome métabolique ?. Médecine humaine et pathologie. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2012. Français. NNT : 2012CLF20063 . tel-00817225

HAL Id: tel-00817225

<https://theses.hal.science/tel-00817225>

Submitted on 24 Apr 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Blaise Pascal de Clermont-Ferrand

École doctorale des Sciences de la Vie, Santé, Agronomie, Environnement

Laboratoire des Adaptations Métaboliques à l'Exercice en Conditions
Physiologiques et Pathologiques

Quelle activité physique pour traiter le syndrome métabolique ?

Thèse présentée par **Frédéric DUTHEIL**

N° d'ordre:

Discipline: Sciences et techniques des activités physiques et sportives

Directeurs de thèse: Bruno LESOURD & Gérard LAC

Soutenue publiquement le 13 Novembre 2012

Membres du jury:

Bruno LESOURD, PU-PH, Nutrition gériatrique – CHU Clermont-Ferrand
Gérard LAC, Maître de conférences, AME2P – Université Blaise Pascal Clermont-Fd
Jean-Frédéric BRUN, Praticien Hospitalier, Physiologie clinique – CHU Montpellier
Patrick RITZ, PU-PH, Endocrinologie & Maladies Métaboliques – CHU Toulouse
Daniel COURTEIX, Professeur, AME2P – Université Blaise Pascal Clermont-Ferrand
Mohamed ELLOUMI, Maître de conférences, ISSEP – Université Manouba, Tunis

Directeur de thèse
Directeur de thèse
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur

A toutes les personnes, nombreuses, qui ont contribué à ce travail et à la promotion de l'activité physique. Cette étude est le reflet d'un travail collectif depuis déjà 7 ans !

A tous les patients qui ont participé à cette étude, j'espère qu'ils en garderont des bénéfices durables et qu'ils prôneront l'activité physique à leur entourage,

A ma Femme, qu'elle reste athlète,

Et à Nicole FELLMANN, grâce à qui j'ai rencontré ma Femme pendant son cours de physiologie de l'exercice !

Remerciements

A mes co-directeurs de thèse, veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect, de mon immense gratitude et de ma sincère reconnaissance:

- Monsieur le professeur **Bruno LESOURD**, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en nutrition gériatrique, par la qualité et la justesse de votre enseignement, vous nous avez initiés à la nutrition et à la gériatrie avec un esprit critique. Vous avez toujours fait passer la formation des étudiants avant même votre vie privée. Vous nous avez apportés beaucoup plus encore que vous ne le pensez.
- Monsieur le docteur **Gérard LAC**, Maître de Conférences des Universités, tu m'as fait l'honneur d'être ton dernier thésard, et de continuer à t'investir dans la recherche bien que jeune retraité, merci !

A mon co-encadrant, Monsieur le professeur **Daniel COURTEIX**, Professeur des Universités, trouve ici le témoignage de toute ma considération. Je te dois une grosse part de ma formation méthodologique et statistique. Disponible toujours, patient même si je ne percute pas toujours du premier coup, j'ai eu le privilège de pouvoir solliciter ton expérience et tes conseils. J'espère que nous aurons encore des projets en commun !

A notre Jury de thèse

J'adresse mes sincères remerciements aux membres du Jury qui m'ont fait l'honneur d'évaluer ce travail. Je remercie tout particulièrement le professeur **Patrick RITZ**, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, chef du service endocrinologie - maladies métaboliques – nutrition au CHU de Toulouse, et le docteur **Jean-Frédéric BRUN**, Praticien Hospitalier, HDR, chercheur en Physiologie clinique au CHU de Montpellier, pour avoir accepté d'expertiser ce mémoire. Je remercie également le docteur **Mohamed ELLOUMI**,

Maître de conférences, chercheur à l'Institut Supérieur du Sport et de l'Education Physique (ISSEP) de Ksar-Said de Tunis, pour avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. Je reconnais leur haute qualité scientifique et je leur exprime ma haute estime et ma grande gratitude.

Aux membres du **laboratoire des Adaptations Métaboliques à l'Exercice en conditions Physiologiques et Pathologiques (AME2P, UE3533)**, vous m'avez tous apporté à un moment ou l'autre des conseils précieux. Je remercie particulièrement **Odile MICHAUX** pour son assistance administrative et ses conseils pour les dosages ELISA. Merci à tous les autres pour leur bonne humeur, leur dynamisme et leur optimisme. Que tous les membres de l'AME2P trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Aux membres du **laboratoire de Pharm-écologie cardio-vasculaire** (EA4278, Université d'Avignon), en particulier **Philippe OBERT**, **Guillaume WALTHER** et **Agnès VINET**, pour leur investissement dans le projet et l'originalité qu'ils ont apporté. Qu'ils continuent d'innover ! A de futurs projets communs ! Merci à Guillaume de m'avoir hébergé.

A **Robert CHAPIER** et **Anne CAMUS**, sans qui le projet n'aurait jamais eu lieu. Pour leur implication majeure dans le protocole, 21 jours de cure, 8 cures, cela fait 6 mois temps plein nuit et jour à vivre avec nos patients !!!! Je vous remercie pour cette passion qui vous anime ! Elle est communicative, et c'est bien !

A Madame le Professeur **Martine DUCLOS**, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, chef du service de Médecine du Sport du CHU de Clermont-Ferrand, vos qualités humaines et votre engagement pour la promotion de l'activité physique vous rendent incontournable. Nous restons impressionnés par cette énergie quotidienne qui vous anime.

Aux diététiciennes de nutrition gériatrique, **Carole BOUCHISSE** et **Aurélié MOREIRA**, qui ont managé la diététique avec brio et analysé les 1 000 questionnaires nutritionnels !

A toutes les personnes qui ont contribué à coacher l'activité physique, **Eric DORE** et **Julien VERNEY**, et les étudiantes **Chloé GAY**, **Virginie KLUKA**,

A l'intégralité de l'équipe de Médecine du Travail, pour son dynamisme et sa motivation permanente (mention spéciale pour **Gisèle VERNET**, qui m'a aidé à informatiser les questionnaires psychologiques et les questionnaires de compréhension des cours, et à **Françoise CHAMOUX** qui a fait des heures supplémentaires sur des jours de repos et à des heures tardives afin que la biologie puisse être dosée dans les temps !)...

A **Vincent SAPIN**, chef du service de biochimie, pour ses tarifs attractifs, **Laurence ROSZYK** pour les dosages de la biologie de routine, **Anne FOGLI** pour la partie lipoprint et luminex et les étudiantes **Marion COISSARD** et **Mélanie CACOVITCH**.

A **Julien BALMONT** et **Jean-Marie DIROUX** de la société **TEA**, pour leur implication majeure, 80 jours d'hôtel, 3500 km de voiture afin de valider leur échographe estimant le tissu adipeux viscéral abdominal... J'espère que les résultats seront concluants !

A **Gil BOUDET**, pour son investissement dans le projet, là encore plus de 500 holters posés et à analyser, et des résultats prometteur en variabilité sinusale...

Voici tous les principaux acteurs du projet !!! Travail d'équipe. Je vous remercie tous.

A **Alain CHAMOUX**, chef compréhensif... pour m'avoir laissé de la souplesse dans mon organisation de travail, et en avoir laissé aussi à Gil, et plus généralement pour nous aider au quotidien...

A **Monsieur le Professeur Jeannot SCHMIDT**, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, chef du pôle urgences-SMUR du CHU de Clermont-Ferrand, j'espère que nous continuerons à collaborer sur d'autres projets, et à construire des projets communs aussi bien concernant les médecins urgentistes que l'activité physique...

A tous les **amis** et membres de la **famille**, pour leur compréhension de mon absence fréquente

A mes **co-internes**: Benjamin ANDRÉ (urgences-SMUR Vichy), Adriana CONDORATEANU (Pneumologie-Vichy), Nicolas LAMAUDIÈRE & Mathieu ABBOT (Médecine du Sport)

Au **SAT** (Sport Athlétique Thiernois)

A mes **parents**

A nos **ainés** qui nous ont quittés

Et bien sûr à **Sophie** ! Et **Nicole** à nouveau pour le hasard de la rencontre !

Et enfin à mes Maîtres:

Dr Alain CHAMOUX
Dr Kamla MISSAOUI
Dr Diane CHARRIER
Dr Marie-Emmanuelle LIMOGES
Dr Thomas DUPUY
Dr Thierry CHEREAU
Dr David DALL'AQUA
Dr Claude BOUTE
Dr Didier STORME
Dr Christian BOCH
Dr Abdellah BOUHAMAMA
Dr Stéphane LABED
Dr Christophe PERRIER
Dr Jean-Luc BUISSON
Dr Jeannot SCHMIDT
Dr Denis WAHL
Dr François VORILHON
Dr Bernard STRAMBOLI
Dr Anne-Claire ECHARD
Dr Magali SAUVADET
Dr Thierry MATHEVON
Dr Guilhem SOLA
Dr Magdalena JACASZEK
Dr Caroline RIAUX-CAURO
Dr Karim ZBADI
Dr Antoine HEMERET
Dr Philippe JEAN
Dr Nicole FELLMANN
Dr Bruno LESOURD
Dr Luc FONTANA
Dr Pierre CATILINA
Dr Dominique GABRILLARGUES
Dr Martine DUCLOS
Dr Hubert VIDALIN
Dr Mathieu ABBOT
Dr Jean-Luc CHARBONNIER
Dr Jean-Luc EPIFANIE
Dr Anne-Marie BRIANÇON

A tous les médecins urgentistes, soucieux de transmettre leurs connaissances, partenaires lors d'une garde. A leur volonté de former les étudiants en médecine. A leur dévouement.

Liste des publications et communications sur le sujet

Article publié:

Dutheil F, Lesourd B, Courteix D, Chapier R, Dore E, Lac G. Blood lipids and adipokines concentrations during a 6 months nutritional and physical activity intervention for metabolic syndrome treatment. *Lipids in Health and Disease* 2010 Dec;9:148 doi:10.1186/1476-511X-9-148. Impact factor **2.17**.

Article accepté (en cours de publication):

Dutheil F, Lac G, Courteix D, Doré E, Chapier R, Roszyk L, Sapin V, Lesourd B. Treatment of Metabolic syndrome by combination of physical activity and diet needs an optimal protein intake: a randomized controlled trial. *Nutrition Journal*. Accepté le 05 septembre 2012. Impact factor **2.48**.

Article soumis:

Dutheil F, Lac G, Lesourd B, Chapier R, Walther G, Vinet A, Sapin V, Verney J, Duclos M, Obert P, Courteix D. Different modalities of exercise to reduce visceral fat mass and cardiovascular risk: the RESOLVE* interventional study. Soumis *Journal of Clinical Investigation*.

Communications orales (orateur):

Dutheil F, Courteix D, Lac G, Duclos M, Chapier R, Camus A, Sapin V, Roszyk L, Chamoux A, Doré E, Lesourd B. Syndrome métabolique et reprise d'une activité physique après 50 ans: quel apport protéique ? Congrès de la Société Française de Médecine et de Traumatologie du Sport. Caen. France. September 29-30,2011. **Prix de la meilleure communication orale du congrès.**

Dutheil F, Lac G, Courteix D, Chapier R, Camus A, Doré E, Pincemail J, Chamoux A, Lesourd B. Traitement du syndrome métabolique par un programme adapté et personnalisé d'activité physique et d'éducation nutritionnelle chez des patients de 50 à 70 ans: une étude pilote. Congrès de la Société Française de Médecine et de Traumatologie du Sport. Paris. 2010-10-01.

Communications orales (non orateur):

Walther G, Obert P, Chapier R, Camus A, Dutheil F, Courteix D, Lesourd B, Vinet A. Metabolic Syndrome alters skin microcirculatory vasoreactivity in human: preliminary results. Congrès du Groupe de Réflexion sur la Recherche Cardio-vasculaire. Lyon. France. May 12-14, 2011.

Dutheil F, Chapier R, Lesourd B, Courteix D, Fogli A, Walther G, Vinet A, Lac G. Influence of a combined program of physical activity and diet on atherogenic subfractions of LDL cholesterol in metabolic syndrome treatment P2T. Dijon. France. April, 2012.

Communications affichées:

Walther G, Obert P, Dutheil F, Chapier R, Courteix D, Vinet A. Cutaneous microvascular dysfunction in metabolic syndrome: central fat is the key factor. Obesity Facts ; 5, S1, 2012. Impact factor: 1.144

Crendal E, Walther G, Vinet A, Naughton G, Dutheil F, Lesourd B, Chapier R, Obert P. Impaired left ventricular longitudinal strain and strain rate with preserved torsion in middle-aged adults with metabolic syndrome. Obesity Facts ; 5, S1, 2012. Impact factor: 1.144

Dutheil F, Chapier R, Lesourd B, Courteix D, Fogli A, Obert P, Verney J, Lac G. LDL atherogenic cholesterol subfractions response to physical activity and diet in metabolic syndrome treatment. 80th European Atherosclerosis Society Congress. Milan. Italy. May-25-28, 2012.

Boudet G, Rouffiac K, Dutheil F, Lac G, Duclos M, Chamoux A. Improvement of the occupational management of cardiovascular risk: a pluriannual primary campaign P2T. Dijon. France. April, 2012.

Dutheil F, Lesourd B, Courteix D, Duclos M, Chapier R, Camus A, Sapin V, Ouchchane L, Chamoux A, Doré E, Lac G. Quelle activité physique pour traiter le syndrome métabolique ? Congrès de la Société Française de Médecine et de Traumatologie du Sport. Caen. France. September 29-30, 2011. **Prix de la meilleure communication affichée du congrès.**

Dutheil F, Lesourd B, Courteix D, Duclos M, Chapier R, Camus A, Sapin V, Ouchchane L, Chamoux A, Doré E, Lac G. Traitement du syndrome métabolique: quelle activité physique pour perdre la graisse abdominale? Journée de l'Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé, Clermont-Ferrand, France – 21 avril 2011.

Dutheil F, Lesourd B, Courteix D, Duclos M, Chapier R, Camus A, Sapin V, Ouchchane L, Chamoux A, Doré E, Lac G. Traitement du syndrome métabolique: quelle activité physique pour perdre la graisse abdominale? Journée de l'Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé. Clermont-Ferrand, France. 21 Avril 2011.

Dutheil F, Lesourd B, Courteix D, Duclos M, Chapier R, Camus A, Sapin V, Ouchchane L, Chamoux A, Doré E, Lac G. Metabolic syndrome treatment: which physical activity to lose abdominal fat? – Preliminary Results. The 4th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome. Madrid. Spain. April 6-9,2011.

Dutheil F, Courteix D, Lac G, Duclos M, Chapier R, Camus A, Sapin V, Roszyk L, Chamoux A, Doré E, Lesourd B. Metabolic syndrome treatment combining diet and physical activity: which protein intake? The 4th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome. Madrid. Spain. April 6-9,2011.

Sommaire

Remerciements.....	2
Liste des publications et communications sur le sujet.....	7
Sommaire.....	11
Abréviations.....	13
Introduction.....	14
Revue de la littérature.....	15
1. Le syndrome métabolique (SMet).....	15
1.1. <i>Un contexte pandémique</i>	15
1.2. <i>Définition(s) et importance du tissu adipeux viscéral (TAV) abdominal</i>	15
1.3. <i>Le TAV: un organe métaboliquement actif – adipokines</i>	17
1.4. <i>TAV, insulino-résistance et adipokines</i>	18
1.5. <i>TAV, balance énergétique, appétit et adipokines</i>	19
1.6. <i>TAV, inflammation chronique de bas grade et adipokines</i>	20
1.7. <i>TAV, risque cardio-vasculaire et adipokines</i>	21
1.8. <i>Pourquoi diagnostiquer le SMet ?</i>	23
1.9. <i>Hypothèse</i>	23
2. Interventions nutritionnelles et SMet.....	24
2.1. <i>Introduction – macronutriments et SMet</i>	24
2.2. <i>Glucides/Lipides et SMet</i>	24
2.3. <i>Protéines et SMet</i>	27
2.4. <i>Régime méditerranéen et SMet</i>	30
2.5. <i>Sucres raffinés vs. fruits naturels et SMet</i>	31
2.6. <i>Produits laitiers et SMet</i>	31
2.7. <i>Fibres et SMet</i>	31
2.8. <i>Synthèse</i>	32
2.9. <i>Une question persiste dans notre population d'étude</i>	32
2.10. <i>Hypothèse</i>	33
3. Activité physique (AP) et SMet.....	34
3.1. <i>AP versus groupe non actif</i>	34
3.2. <i>Type d'AP (endurance, résistance, mixte)</i>	34
3.3. <i>Intensité de l'AP</i>	35
3.4. <i>Combinaison type et intensité de l'AP</i>	35
3.5. <i>Synthèse</i>	35
3.6. <i>Hypothèse</i>	35

4. Combinaison AP et régime restrictif	36
4.1. Etudes randomisées contrôlées combinant diète et AP, comparant différents régimes.....	36
4.2. Etudes randomisées contrôlées combinant diète et AP, comparant différentes modalités d'AP	37
4.3. Etudes randomisées contrôlées combinant ou non diète et/ou AP	37
4.4. Synthèse	39
4.5. Hypothèse	39
5. Observance au traitement (AP/nutrition) et SMet	40
5.1. Importance de l'observance dans le traitement du SMet	40
5.2. Sur quelle durée est-elle évaluée ?.....	40
5.3. Les patients sont-ils observants ?	41
5.4. Comment est évaluée l'observance?.....	42
5.5. Comment l'observance varie avec le temps ?.....	44
5.6. Comment améliorer l'observance ?	45
5.7. Synthèse	46
5.8. Hypothèse	46
Hypothèses et Objectifs.....	47
Etude 1: Lipides sanguins et concentrations en adipokines au cours d'une intervention combinant nutrition et activité physique pendant 6 mois dans le traitement du syndrome métabolique	49
Introduction	50
Article 1	51
Conclusion	59
Etude 2: Le traitement du syndrome métabolique par l'activité physique et une diète restrictive nécessite un apport protéique optimal – un essai randomisé contrôlé	60
Introduction	61
Article 2	62
Conclusion	87
Etude 3: Différentes modalités d'exercice pour réduire la masse grasse viscérale et le risque cardio-vasculaire: l'étude interventionnelle RESOLVE.....	88
Introduction	89
Article 3	90
Conclusion	124
Conclusions et perspectives	125
Bibliographie.....	127

Abréviations

AET	Apport Energétique Total
AP	Activité physique
CRP	C-reactive protein – protéine C réactive
DXA	Dual X-ray Absorptiometry
GP	Glucides
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IGF	Insulin Growth Factor
IL	InterLeukine
L	Lipides
INF γ	INterFéron γ
LDL	Low Density Lipoprotein
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
MetS	Metabolic Syndrome
P	Protides
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1 – inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
SAA3	serum amyloïde A3 - protéine amyloïde sérique humaine A3
SD	Standard Deviation – écart type
SE	Standard Error – erreur standard
SMet	Syndrome Métabolique
TAV	Tissu Adipeux Viscéral
TASc	Tissu Adipeux Sous-cutané
TNF- α	Tumor Necrosis Factor alpha - facteur de nécrose tumorale alpha

Introduction

Le laboratoire des Adaptations Métaboliques à l'Exercice en conditions Physiologiques et Pathologiques (AME2P, UE3533, Directeur **Nathalie BOISSEAU**) a été le moteur principal de ce projet. Le professeur **Daniel COURTEIX**, alors directeur du laboratoire, a permis d'obtenir un financement de la **Fondation Cœur et Artères**, et a coordonné les différents acteurs.

Ce travail est le fruit d'une longue collaboration: **Bruno LESOURD**, professeur en nutrition gériatrique pour la gestion clinique des patients et le suivi à domicile, **Philippe OBERT**, responsable des investigations cardio-vasculaires (EA4278, université d'Avignon), **Gérard LAC**, pour la partie biologie, et **Robert CHAPIER**, médecin thermal (Omental Thermalia, Chatelguyon), responsable des cures. Pour l'ensemble de leur aide dans la réalisation de ce travail sur le traitement du syndrome métabolique, je tiens personnellement à les remercier.

Le syndrome métabolique est défini par l'association de plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire. L'obésité abdominale est un facteur essentiel du diagnostic. Le risque cardio-vasculaire est la première cause de morbi-mortalité associée à l'accumulation de graisse viscérale. Le rôle du tissu adipeux viscéral est si important que certains auteurs parlent de syndrome de la graisse viscérale (« visceral fat syndrome »).

Si l'activité physique associée à une diète restrictive est un facteur clé du traitement, les modalités de la meilleure activité physique restent controversées. L'objectif du projet financé par la **Fondation Cœur et Artères** était de déterminer quel type d'activité physique était susceptible d'améliorer le plus le syndrome métabolique et la perte de tissu adipeux viscéral, en relation avec les facteurs de risque cardio-vasculaire.

Ce travail de thèse rapporte le parcours du projet. 1). L'étude pilote a permis d'obtenir une moyenne et un écart-type de perte de tissu adipeux viscéral, préalable indispensable pour calculer le nombre de sujets nécessaires pour une étude randomisée de grande envergure, comparant différents groupes d'activité physique. 2). Nous avons également déterminé l'apport protéique minimal face à plusieurs facteurs de catabolisme protéique: l'âge, l'inflammation induite par le syndrome métabolique, la diète restrictive, et l'activité physique. 3). Puis nous rapportons les principaux résultats de l'étude randomisée contrôlée comparant différents groupes d'activité physique.

Revue de la littérature

1. Le syndrome métabolique (SMet)

1.1. Un contexte pandémique

Le SMet est un des problèmes de santé publique les plus préoccupants du 21^e siècle.¹ La prévalence du SMet a considérablement augmenté dans le monde entier depuis les deux dernières décennies.¹ Les conséquences cliniques sont majeures, avec une augmentation des comorbidités associées, en particulier les maladies cardio-vasculaires et le diabète de type deux. Les maladies cardio-vasculaires dues à une suralimentation et à une inactivité physique représentent 30% des causes de mortalité toutes causes confondues dans le monde.²

1.2. Définition(s) et importance du tissu adipeux viscéral (TAV) abdominal

Certains problèmes de santé publique, tels que diabète de type deux, dyslipidémie, ou hypertension artérielle sont directement induits par une suralimentation et sa conséquence typique: l'obésité. Toutefois, la sévérité des pathologies induites par une surcharge pondérale n'est pas liée directement à l'accumulation du tissu adipeux dans le corps entier, mais bien au contraire à sa distribution. Dans les années 1980, une classification entre obésité centrale (viscérale abdominale) et obésité périphérique (sous-cutanée) a été proposée.^{3,4} L'accumulation de TAV abdominal entraîne l'apparition de troubles métaboliques dont une intolérance au glucose et une dyslipidémie.^{5,6} Cet excès de TAV induit une plus grande résistance à l'insuline qu'un excès de tissu adipeux sous-cutané (TASc).^{7,8} L'accumulation de TAV est associée non seulement à des changements quantitatifs des lipides (augmentation des triglycérides) et lipoprotéines sériques, mais aussi

à des changements qualitatifs des lipoprotéines: augmentation des lipoprotéines de faible densité (LDL) et diminution de celles de haute densité (HDL).⁹ En plus de ces troubles métaboliques, l'accumulation de TAV est étroitement corrélée à l'augmentation de pression artérielle systolique.⁶ Chez les personnes hypertendues en surpoids, l'abaissement de pression artérielle suite à une perte de poids est corrélée à la perte de TAV et non à la perte de TASC.¹⁰ De plus, l'accumulation de TAV est directement liée au développement de maladies cardio-vasculaires^{11,12} et constitue donc un facteur de risque cardio-vasculaire et métabolique majeur.

Le concept de SMet a été proposé par plusieurs comités,¹³⁻¹⁵ bien qu'il y ait eu des désaccords sur les critères de terminologie et de diagnostic liés à ce syndrome regroupant des facteurs de risque métabolique et cardio-vasculaire multiples.¹⁶ Le premier concept formalisé de SMet a été proposé par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 1999 comme une entité à haut risque cardio-vasculaire avec des facteurs de risque multiples de maladies cardio-vasculaires. L'OMS soulignait l'importance de l'insulinorésistance dans ce syndrome qui devait être associée à au moins deux des critères suivants: une obésité (indice de masse corporelle > 30 ou une estimation de l'obésité centrale par le rapport tour de taille/tour de hanche), une hypertension artérielle, ou une dyslipidémie (hypertriglycéridémie ou hypoHDLémie). Puis la définition du National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATP) en 2001 a adopté l'obésité abdominale estimée par le tour de taille au lieu de l'indice de masse corporelle ou du rapport tour de taille/tour de hanche comme l'un des cinq facteurs, en plus des triglycérides élevés, de la diminution du taux de HDL-cholestérol, de l'hypertension artérielle ou de la glycémie à jeun élevée. La principale évolution de cette nouvelle définition est donc le fait que l'insulinorésistance ait cessé d'être un facteur essentiel du diagnostic au profit du renforcement de la prise en compte du rôle du TAV, mesuré par un moyen plus simple à savoir le seul périmètre abdominal. Toutefois aucun des critères n'est obligatoire dans la définition du NCEP-ATP, la définition repose sur la présence de trois facteurs parmi les cinq, quels qu'ils soient. Il faudra attendre 2005 et les publications parues dans le début des années 2000 montrant le rôle majeur du TAV pour

que celui-ci prenne toute son importance. En 2005, l'international diabetes federation (IDF) renforce donc le rôle du TAV dans la définition du SMet: l'obésité abdominale devient un facteur essentiel nécessaire au diagnostic, toujours associée à au moins deux des quatre critères précédents (triglycérides, HDL, hypertension artérielle, glycémie). Cette définition conserve la mesure du périmètre abdominal comme un outil de dépistage simple.¹⁵ Même s'il y a encore des discussions sur le périmètre abdominal "seuil" définissant le SMet, un accord général semble être atteint concernant le rôle du TAV. Le SMet est désigné comme une constellation d'anomalies métaboliques induite par l'obésité abdominale ou viscérale.¹⁶ Le rôle de l'obésité viscérale apparaît si évident que certains auteurs parlent du "syndrome de la graisse viscérale".²

1.3. Le TAV: un organe métaboliquement actif – adipokines

Au cours des deux dernières décennies, notre vision du tissu adipeux a subi un changement radical. Notre conception est passée d'un tissu inerte de stockage d'énergie, principal lieu de stockage des triglycérides notamment,¹⁷ à celui d'un organe endocrinien actif. Le tissu adipeux communique avec les autres organes par la synthèse et la sécrétion d'une multitude de molécules que l'on appelle généralement adipokines. Le rôle des adipokines est multiple. Certaines adipokines interviennent également directement dans l'homéostasie métabolique. Le nombre de facteurs sécrétés par les adipocytes découverts ne cesse d'augmenter,^{18,19} soulignant le rôle central du tissu adipeux dans la régulation de l'homéostasie énergétique du corps entier. Les principaux facteurs sécrétés par le TAV sont le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), IL-6, IL1- β , leptine, adiponectine, résistine, protéine amyloïde sérique humaine A3 (SAA3), acide α 1-glycoprotéique, pentraxine-3, antagoniste du récepteur IL-1, facteur d'inhibition de la migration des macrophages,²⁰ ou encore l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1),²¹ ou la visfatine...²²

1.4. TAV, insulino-résistance et adipokines

Les personnes obèses ou avec un SMet ont un déséquilibre caractéristique de leur profil en adipokines, les rendant plus enclines à développer des troubles métaboliques dont une altération de la sensibilité à l'insuline.²³

La **résistine** tire son nom de l'insulino-résistance et de l'hyperinsulinisme réactionnel qu'elle induit en se fixant sur les récepteurs à l'insuline des adipocytes, du foie et des muscles.²⁴ Le taux de résistine est augmenté en cas d'obésité et pourrait avoir un rôle causal du diabète de type II lié au poids corporel.²⁵

L'**adiponectine** est majoritairement sécrétée par le tissu adipeux.²⁶ Cependant, à l'inverse des autres adipocytokines, les concentrations d'adiponectine sont diminuées chez les individus obèses.²⁷ Une augmentation de l'adiposité engendre une rétro-inhibition de la production d'adiponectine.²⁷ Sa synthèse est également régulée par l'insuline et l'insulin-like growth factor-1 (IGF1) qui l'augmentent, alors que les glucocorticoïdes et le TNF- α la diminuent.²⁸ L'augmentation d'adiponectine lors d'une perte de poids s'expliquerait par l'augmentation de la sensibilité à l'insuline des adipocytes liée à la diminution du TAV,^{29,30} malgré une production moindre d'insuline lors d'une perte de poids. L'adiponectine a un rôle anti-diabétique au niveau du foie et du muscle squelettique en augmentant leurs sensibilités à l'insuline. L'adiponectine agit en augmentant les transporteurs GLUT4 du cytoplasme vers la membrane plasmique et en facilitant ainsi la captation de glucose par les tissus. Un taux d'adiponectine élevé diminuerait le risque de diabète de type II.³¹ De plus, l'insulino-résistance est caractérisée par une augmentation des acides gras libres dans le plasma et dans les muscles, cercle vicieux qui contribue à gêner la transduction du signal de l'insuline. L'adiponectine permet également une meilleure oxydation des acides gras et une diminution des triglycérides musculaires et hépatiques, contribuant également à son action anti-diabétique.

La sécrétion de **TNF- α** par le tissu adipeux est augmentée chez les individus en surpoids,³² et corrélée au pourcentage de tissu adipeux et à l'insulino-résistance.³³ TNF- α agit localement

de manière paracrine et provoque une insulinorésistance adipocytaire en inactivant à la fois le récepteur de l'insuline (IR) et son substrat (IRS1).³⁴ Il s'agit du même mécanisme dans le muscle squelettique, TNF- α étant produit par les macrophages du tissu adipeux compris entre les myocytes.³⁵ Toutefois, des souris avec une délétion génétique du gène codant TNF- α ou ses récepteurs, rendues ultérieurement obèses, n'ont été que peu protégées vis-à-vis de la prise de poids, de l'hyperglycémie ou de l'insulinorésistance.^{36,37} Il ne s'agit donc pas d'un facteur indispensable à l'apparition de l'insulinorésistance.

L'**IL-6** est une cytokine endocrine, agissant à distance du site de sécrétion. Au sein du tissu adipeux, IL-6 est sécrétée à la fois par les adipocytes et par les macrophages.³⁵ Ses concentrations sont corrélées à la quantité de TAV,³⁸ et à l'insulinorésistance.³⁹ Ses principaux organes cibles sont le foie, la moelle osseuse et l'endothélium vasculaire.³⁸ Chez la souris, une exposition chronique à l'IL-6 cause une insulinorésistance hépatique.^{40,41}

Plus anecdotiquement, la protéine **SAA3** est également produite par le TAV et ses taux plasmatiques sont corrélés à l'insulinorésistance.⁴²

Les souris déficientes en **PAI-1** sont protégées contre le développement d'une insulinorésistance.⁴³ L'implication physiologique de PAI-1 dans l'insulinorésistance est étayée par de nombreuses études.⁴⁴

1.5. TAV, balance énergétique, appétit et adipokines

La **leptine** est une hormone peptidique sécrétée par le tissu adipeux. Elle joue un rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie énergétique à long terme. Les concentrations circulantes de leptine diminuent lors d'une période de jeûne, enclenchant différents mécanismes adaptatifs sauvegardant l'énergie: augmentation de l'appétit par le biais des voies neuronales hypothalamiques,⁴⁵ diminution de la production des hormones thyroïdiennes,⁴⁶ inhibition de l'axe reproducteur,⁴⁷ et une inhibition du système immunitaire.⁴⁸ En effet, le coût énergétique du maintien de l'efficacité optimale du système immunitaire

avoisine les 15% de la dépense énergétique totale de l'organisme,⁴⁹ et peut être considérée comme partie intégrante de la régulation de la balance énergétique. Les personnes présentant un SMet ont des concentrations circulantes de leptine plus élevées. Elles semblent résistantes à l'action hypothalamique de la leptine.⁵⁰ La voie catabolique qui aurait du réduire l'appétit et augmenter la consommation énergétique n'est pas activée et l'excès de poids est maintenu. Ainsi, de la même manière qu'il existe une insulino-résistance dans le SMet, il existe une leptino-résistance.

Des souris génétiquement modifiées ne codant plus l'**IL-6** développent une obésité, suggérant un rôle d'IL-6 dans le mécanisme de régulation de la balance énergétique. Une diminution des taux d'IL-6 provoquerait un gain de poids.⁵¹ Les taux circulants d'IL-6 plus élevés chez les personnes atteintes d'un SMet suggèrent là encore, comme pour l'insuline et la leptine, l'apparition d'une résistance à l'IL-6.

Au contraire de l'IL-6, les souris déficientes en **PAI-1** sont protégées contre le développement d'une obésité suggérant également son implication dans la régulation de la balance énergétique.⁴³

1.6. TAV, inflammation chronique de bas grade et adipokines

Chez l'homme, la **résistine** apparaît comme un marqueur de l'inflammation.⁵² L'expression du gène de la résistine est régulée par des agents pro-inflammatoires comme le TNF- α , PAI-1, IL-6. Il existe un lien probable entre les taux sanguins de résistine et l'obésité, une corrélation positive entre résistinémie et PAI-1, tandis qu'elle est négative avec le HDL.⁵²

L'**adiponectine** a des propriétés anti-athéromateuses et anti-inflammatoires via ses effets sur le TNF- α ou la protéine C réactive (CRP). L'adiponectine module directement ou indirectement les cascades inflammatoires en modifiant l'action et la production de cytokines inflammatoires, pouvant donc jouer un rôle dans le processus d'athérosclérose.²⁶

Les concentrations plasmatiques en **IL-6** sont le plus important et le plus rapide facteur de médiation de la réponse hépatique à un stress aigu (dommages tissulaires, infection...), coordonnant les mécanismes de défense de l'organisme, l'élimination des cellules endommagées et des agents pathogènes, et initiant la réparation des tissus.⁵³ La CRP est synthétisée par le foie en réponse à la stimulation par l'IL-6. Elle se fixe à la membrane plasmique des cellules endommagées, active la cascade du complément et entraîne la mort cellulaire.⁵⁴ La CRP est un des plus puissants marqueurs du risque métabolique. La part la plus importante de la concentration plasmatique en IL-6 est sécrétée par le tissu adipeux, engendrant ainsi une production de CRP et un état d'inflammation systémique chronique en relation avec le SMet.⁵⁴ L'inflammation systémique provoquée par l'augmentation d'IL-6 et la synthèse de CRP engendrée pourrait être un effet pervers d'une réponse physiologique initialement adaptée puis délétère par apparition d'une résistance à IL-6.

La protéine **SAA3** est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, qui a été associée avec l'inflammation systémique de bas grade du SMet.⁵⁵

1.7. TAV, risque cardio-vasculaire et adipokines

Une dysrégulation de ces adipokines a été impliquée dans l'obésité, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et les maladies cardio-vasculaires et une liste sans cesse croissante de pathologies liées aux adipokines.⁵⁶

Si l'augmentation des concentrations circulantes de **leptine**, en participant à la réaction inflammatoire, est bénéfique en situation d'infection aiguë,⁵⁷ il en est tout autrement en situation d'inflammation chronique, comme c'est le cas dans le SMet. Des souris obèses génétiquement modifiées déficientes en leptine sont protégées de la pathologie athéromateuse, malgré l'accumulation des autres facteurs de risque cardio-vasculaire, suggérant ainsi que la leptine pourrait être directement impliquée dans la genèse des maladies cardio-vasculaires.⁵⁸ De plus, une étude prospective chez l'homme a montré que la

concentration circulante de leptine est un facteur de risque prédictif de pathologies cardio-vasculaires indépendant des autres facteurs.⁵⁹

La **résistine** participe au risque cardio-vasculaire par la dysfonction endothéliale qu'elle engendre, en induisant la sécrétion de molécules d'adhésions (VCAM-1...) et d'endotéline-1 par les cellules endothéliales,⁶⁰ ou par la prolifération des cellules musculaires lisses aortiques.⁶¹ La calcification des artères coronaires, un index d'athérosclérose, est également associée à l'augmentation des taux de résistine.⁵²

La concentration plasmatique d'**adiponectine** est abaissée chez les diabétiques, les obèses et les malades ayant des atteintes coronaires.⁶² L'adiponectine inhibe la formation de la plaque d'athérome et de l'athérosclérose par deux mécanismes.⁶³ inhibition de la formation athéromateuse au contact de l'intima par répression de l'expression des cytokines pro-inflammatoires et des molécules d'adhésion, et inhibition de l'incorporation du cholestérol par répression de l'expression des récepteurs du LDL.⁶⁴ Elle a été également associée à la dyslipidémie et à l'hypertension artérielle.⁶⁴ Les taux d'adiponectine sont fortement corrélés aux composantes du SMet.⁶⁴

Le **TNF- α** accélère l'athérosclérose en induisant l'expression de molécules d'adhésion (VCAM-1, ICAM-1, MCP-1, sélectine-E) au niveau des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses vasculaires,⁶⁵ en altérant la vasodilatation dépendante de l'endothélium,^{66,67} ou encore en favorisant l'apoptose des cellules endothéliales.^{68,69}

Le taux de **CRP**, en lien avec l'**IL-6**, est un facteur de risque prédictif de maladies cardio-vasculaires et d'évolution vers un diabète de type 2.^{70,71} De nombreux autres facteurs dépendants d'IL-6 contribuent au risque cardio-vasculaire. L'IL-6 entraîne une augmentation du fibrinogène et une augmentation du nombre et de l'activité des plaquettes, contribuant au risque de formation de caillots.⁷² De plus, les cellules endothéliales vasculaires et les cellules musculaires lisses sont aussi des cibles de l'IL-6. L'IL-6 produit une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion et une activation du système rénine angiotensine, entraînant une inflammation des parois vasculaires et des lésions préathéromateuses.⁷³

La protéine **SAA3**, pro-inflammatoire et pro-athéromateuse, a été utilisée en tant que marqueur prédictif d'accident coronaire ou d'événement cardio-vasculaire.⁵⁵

La fibrinolyse est un processus physiologique antithrombotique qui détruit le caillot de fibrine dès qu'il a cessé d'être utile à l'hémostase. L'augmentation de l'inhibiteur physiologique le plus puissant de la fibrinolyse, l'*inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1)*, est considérée comme un facteur majeur de risque cardio-vasculaire.⁷⁴ PAI-1 est sécrété par le foie (hépatocytes), les vaisseaux (cellules endothéliales) et le tissu adipeux.⁷⁵ Une augmentation des concentrations circulantes est fréquemment rencontrée dans les obésités androïdes.⁷⁶ PAI-1 est également augmenté (ARNm et sécrétion) dans le TAV.²¹ De nombreuses études menées chez l'homme ont rapporté une association entre PAI-1, affections cardio-vasculaires, et désordres métaboliques.⁴⁴

1.8. Pourquoi diagnostiquer le SMet ?

Le SMet est provoqué par l'accumulation de TAV, en lien avec une constellation d'anomalies métaboliques, prémices d'une morbi-mortalité cardio-vasculaire accrue. L'intérêt de diagnostiquer le SMet est de sélectionner des sujets présentant des facteurs de risque multiples pour lesquels une modification du style de vie a priorité sur un traitement médicamenteux. La perte de TAV est la principale mesure pour empêcher le développement de maladies cardio-vasculaires, incluant le diabète de type deux.²

1.9. Hypothèse

Notre hypothèse de travail est qu'une perte de TAV par une modification de l'hygiène de vie améliorerait les paramètres du SMet et les facteurs de risque cardio-métabolique associés (études 1, 2 et 3).

2. Interventions nutritionnelles et SMet

2.1. Introduction – macronutriments et SMet

Dans le cadre du traitement par une approche diététique du SMet, ou plus généralement des patients obèses ou en surpoids, ces deux dernières décennies ont été marquées par un débat très riche quant à la composition en macronutriments la plus appropriée pour perdre du poids atteindre une perte de poids et améliorer les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires⁷⁷ et le diabète de type deux.⁷⁸ Le régime “historique” riche en glucides - faible en lipides, recommandé en raison de son potentiel cardio-protecteur, a été contesté par les promoteurs de régimes de type méditerranéen,⁷⁹ les régimes hyperprotéinés,⁸⁰ et les régimes « pauvres en glucides - riches en matières grasses ».^{81,82} Ceux qui préconisent d'autres approches nutritionnelles que le régime riche en glucides - faible en lipides avancent les arguments d'une plus grande perte de poids ou de profils métaboliques plus favorables.⁸³

2.2. Glucides/Lipides et SMet

Les régimes très pauvres en glucides promus par Atkins et al. étaient dans les années 2000 l'un des régimes alternatifs au régime pauvre en matières grasses les plus populaires pour perdre du poids.⁸⁰ La raison physiologique de ce régime est qu'une restriction sévère des glucides (<10% de l'apport énergétique total (AET) quotidien) induit une cétose qui provoque satiété, dépense énergétique accrue et oxydation des lipides. Tous ces facteurs favorisent un bilan énergétique négatif et une perte de poids.⁸⁰ Historiquement, avant l'an 2000, les études qui restreignaient sévèrement l'apport en glucides étaient toutes de courte durée (<6 semaines) et les avantages cliniques des régimes cétogènes n'étaient pas prouvés.⁸⁴⁻⁹¹

Le début des années 2000 a donc vu plusieurs études comparant ce type de régime avec un suivi prolongé ≥ 6 mois. Toutes les études suivantes comparent deux types de régime qui ont tous les mêmes caractéristiques dans chaque étude: le régime « pauvre en glucides – riche en lipides » consiste en un apport en glucides inférieur à 30g/j et le régime « riche en glucides – pauvre en lipides » consiste en un apport en lipides inférieur à 30% de l'AET. Les études comparant deux groupes d'apport différent en glucides/lipides montrent une perte de poids plus importante dans les groupes « pauvre en glucides – riche en lipides » vs. « riche en glucides – pauvre en matières grasses »: -5.8 vs. -1.8 kg à 6 mois dans l'étude de Samaha et al. qui précise la faible différence statistique entre les deux groupes⁸²; -8.5 vs. -3.5 kg à 6 mois dans l'étude de Seshadri et al.⁹²; et -8.5 vs. -3.9 kg dans l'étude de Brehm et al. à 6 mois également.⁹³ Seuls Stern et al. ne retrouvent pas de différence dans la perte de poids entre les deux groupes à 6 mois mais retrouvent une diminution plus faible du HDL dans le groupe « pauvre en glucides – riche en lipides ».⁹⁴ Ces études ne retrouvent pas de différences dans les autres critères de jugement, hormis pour le HDL dans une étude (meilleure amélioration dans le groupe « pauvre en glucides – riche en lipides »)⁹⁵ et pour le VLDL (plus grande diminution dans le groupe « pauvre en glucides – riche en lipides ») dans une autre étude.⁹²

L'étude de Yancy et al. ajoute également un programme d'activité physique (AP), identique entre les deux groupes, qui permet d'augmenter la perte de poids. A 24 semaines, la perte de poids est également supérieure dans le groupe « pauvre en glucides – riche en lipides » (glucides (G), lipides (L) et protides (P) = 8, 68 et 26% de l'AET) par rapport au groupe « riche en glucides – pauvre en matières grasses » (GLP = 52, 29, 19% de l'AET): -12.9% vs. -6.7%, i.e. -12.0kg vs. -6.6kg, ainsi qu'une meilleure amélioration des concentrations en HDL (+9.8% vs. -2.9%), les autres paramètres s'améliorent dans les deux groupes sans différence entre les groupes.⁸¹

Les effets indésirables et le pourcentage de sortie d'étude sont très élevés dans ces études. L'étude de Yanci et al. montre qu'il n'est pas envisageable de proposer un tel régime aussi pauvre en glucides (8% de l'AET) et aussi riche en lipides (68% de l'AET) car le groupe

assigné à ce régime a connu un taux d'arrêt prématuré de l'étude très important (un patient sur deux) contre 24% dans l'autre groupe, et de multiples effets indésirables pour les patients du groupe « pauvre en glucides – riche en lipides » significatif vs. l'autre régime: constipation (68% vs 35%, $p<.001$), céphalées (60% vs 40%, $p=.03$), mauvaise haleine (38% vs 8%, $p<.001$), crampes musculaires (35% vs. 7%, $p<.001$), diarrhée (23% vs 7%, $p=.02$), asthénie (25% vs 8%, $p=.01$), et des éruptions cutanées (13% vs 0%, $p=.006$), et un participant a été hospitalisé pour constipation sans complication.⁸¹ Stern et al. rapportent 34% de sortie d'étude à 6 mois, et 2 décès (un infarctus du myocarde et un coma hyperosmolaire) et une hospitalisation pour douleurs thoraciques, tous dans le groupe « pauvre en glucides – riche en lipides », contre aucun effet indésirable grave dans l'autre groupe. Bien entendu ces 3 effets indésirables graves/mortels sur 44 patients ne peuvent être rattachés au groupe assigné mais méritent d'être pris en considération.⁹⁴ Les autres études ne mentionnent pas d'effets indésirables graves, et seule l'étude de Yancy et al. rapporte les effets indésirables bénins.

Un tel conseil nutritionnel (restriction drastique des glucides), même s'il améliore significativement plus la perte de poids et l'augmentation du taux de HDL, comme le fait tout régime riche en matières grasses,⁹⁶ n'est pas recommandable, même si la méta-analyse de Nordmann et al. conclue aux faiblesses méthodologiques de ces études et à la nécessité de poursuivre ce type d'études.⁹⁷

De plus, Foster et al. ont conduit ce type d'étude sur une durée d'un an. Ils soulignent eux aussi la très faible adhésion des patients à ce type de régime, et montrent même que si la différence entre les groupes est présente au début du programme concernant la perte de poids (-6.8 vs. -2.7 à 3 mois, -7.0 vs. -3.2 à 6 mois; $p<0.02$), il n'y a plus de différence entre les groupes à un an.⁹⁵ La différence de perte de poids entre les deux groupes dans les six premiers mois montre un déficit énergétique global supérieur dans le groupe « pauvre en glucides – riche en matières grasses ». Puis cette différence s'estompe après les 6 premiers mois. D'autres études indiquent d'une part que les avantages précoces d'une restriction en glucides ne sont pas soutenus au long cours, et d'autre part que les patients reviennent à

leurs habitudes alimentaires.⁹⁸⁻¹⁰⁰ L'intérêt, même si nous ne devons pas tenir compte des effets indésirables, ne serait donc pas valable sur le long terme.

Enfin, ces régimes « pauvres en glucides » entraînent une consommation accrue de matières grasses suspectées d'augmenter le risque cardio-vasculaire,^{101,102} d'augmenter l'intolérance au glucose¹⁰³ et l'obésité.¹⁰⁴ Néanmoins, il convient de nuancer. A court terme sur 16 semaines, il a été démontré qu'un régime « pauvres en glucides- riche en matières grasses » était d'autant plus efficace que les sujets étaient insulino-résistants.¹⁰⁵ Ces études mettent également en exergue que même dans un cas extrême (68% de lipides),⁸¹ les matières grasses restent bénéfiques sur certains paramètres (HDL)^{81,95} et ne devraient donc pas être chassées de l'alimentation.

2.3. Protéines et SMet

Étant donné que de nombreux obèses ont des facteurs de risque associés au SMet, les régimes riches en protéines sont intéressants car ils réduisent les concentrations de triglycérides et la tension artérielle tout en maintenant le HDL-c.¹⁰⁶ Toutefois les études randomisées qui ont comparé deux groupes soumis soit à un régime à « haute valeur protéique » soit à un régime « riche en glucides – pauvre en lipides » sont criticables car les groupes « riche en glucides – pauvre en lipides » avaient des apports relativement élevés en céréales raffinées et en sucres simples.¹⁰⁷⁻¹¹⁰ Or les avantages des régimes « riches en glucides » n'ont été observés qu'avec des glucides complexes de faible index glycémique, issus des légumes, céréales complètes et fruits frais non cuisinés.¹¹¹ D'autres études de courte durée < 1 mois ont comparé des régimes tellement riches en protéines (45% de l'apport énergétique total) qu'ils sont irréalisables pour une consommation quotidienne à long terme.^{112,113} Toutefois l'étude de Piatti et al. démontre que le seul avantage d'un régime hypocalorique riche en protéines est une moindre perte de masse musculaire.¹¹²

Une étude récente de 2011 a comparé un régime hyperprotéiné restant “réaliste” (30% de l’AET en protéines) à un régime plus classique (G50%, L30%, P20%): le groupe hyperprotéiné perdait plus de poids (-4.5 vs. -3.3 kg) et plus de tissu adipeux (-4.0 vs. 3.4 kg) que le groupe régime standard, avec également une meilleure amélioration de la tension artérielle diastolique (-3.7 vs. -1.1 mmHg).¹¹⁴ On estime qu’une perte de poids d’1 kg permet une diminution de TA moyenne d’1 mm Hg (1.05 pour la TAS et 0.92 mm Hg pour la TAD).¹¹⁵ Les autres paramètres suivis s’amélioraient sans différence entre les deux groupes.¹¹⁴ Cette étude a été réalisée uniquement chez des femmes car une étude préliminaire avait montré qu’un régime enrichi en protéines bénéficiaient surtout aux femmes.¹¹⁶ L’étude de Gardner et al. concernait uniquement les femmes pour les mêmes raisons.¹¹⁷

Les études comparant les pertes de poids dans deux groupes de régimes, « riche en protéines – pauvres en lipides » vs. « riche en glucides – pauvres en lipides », se répartissent en deux catégories: des études à long terme dont le but est une application concrète en pratique courante et des études de courte durée bien mieux encadrées et censées en théorie fournir la preuve du concept.

Les principales études avec un suivi prolongé sont incluses dans une revue de la littérature de Hession et al.: le régime « riche en protéines – pauvres en lipides » est associé à une plus grande perte de poids à 6 mois (4 kg de plus perdus que dans le groupe riche en glucides – pauvres en lipides) et à 1 an (1 kg de plus perdus).⁹⁹ Cependant, les résultats des études citées dans la revue de la littérature de Hession et al. ne sont pas corroborés par l’étude de Gardner et al., de fort niveau de preuve, avec des groupes de 80 patients, publiée dans le JAMA. Garner et al. ne retrouvent pas de différence en termes de perte de poids à un an dans le groupe « régime riche en protéines » (40-30-30% en GLP) vs. deux autres régimes plus classiques. Aucune différence n’est retrouvée non plus dans les critères de jugements secondaires.¹¹⁷ En outre, l’étude la plus récente sur laquelle on peut le plus s’appuyer est celle de Sacks et al., publiée dans le NEJM et incluant 811 patients, hommes et femmes, suivis pendant deux ans et randomisés en 4 groupes avec la répartition en GLP suivante:

65-20-15%, 55-20-25%, 45-40-15% et 35-40-25%. Sacks et al. ont montré que ces 4 types de régimes étaient efficaces sur la perte de poids et l'amélioration des facteurs associés sans différence significative entre eux.⁹⁸ Les taux élevés de perdu de vue et les difficultés d'évaluer l'observance au régime prescrit à long terme rendent difficiles l'établissement de conclusion formelle quant au meilleur régime dans des conditions de vie courante.

Ainsi les études de comparaison à court terme sont nécessaires pour résoudre ces questions. Pour des interventions de 12 à 16 semaines, ces études retrouvent généralement une perte de poids et de tissu adipeux comparable entre les deux régimes isocaloriques: « riche en protéines – pauvres en lipides » vs. « riche en glucides – pauvres en lipides ».^{107,109,110,116,118-121} Toutefois les analyses de sous-groupes dans certaines de ces études ont suggéré une plus grande perte de poids et de tissu adipeux dans le groupe « riche en protéines – pauvres en lipides » chez les femmes ayant des triglycérides élevés¹¹⁹ et chez les femmes obèses atteintes de diabète.¹²² L'étude de Baba et al. comparant un régime extrêmement enrichi en protéines (45% de l'AET) à un régime « riche en glucides – pauvres en lipides » pendant 4 semaines a montré une perte de poids et de tissu adipeux plus importante dans le groupe enrichi en protéines.¹¹³ Les mêmes conclusions sont rapportées dans une étude de 12 semaines comparant un régime classique (55-30-15% en GLP) à un régime « riche en matières grasses et en protéines – pauvre en glucides » en 2 phases (initialement pendant deux semaines 10-62-28% en GLP puis se poursuivant par 27-43-30% en GLP).¹²³

Les régimes amaigrissants sont associés à une certaine perte de masse maigre, en plus de la réduction de la masse grasse. L'avantage des régimes hyperprotéinés est une moindre perte de masse maigre par rapport à des régimes riches en glucides même quand il n'y a pas de différence dans la variation de poids entre les deux groupes.^{112,114,116,120,124} La méta-analyse de Krieger et al. démontre que des apports en protéines supérieurs à 1.05 g/kg/j sont associés à une moindre perte de masse maigre.¹²⁴

Concernant le choix du type de protéines, les études épidémiologiques suggèrent qu'une forte proportion de protéines d'origine animale et une consommation élevée de viandes rouges augmentent la résistance à l'insuline¹²⁵ et le diabète.^{126,127} La consommation de viande rouge est associée à un risque accru de décès toutes causes confondues, de décès d'origine cardio-vasculaire, et de décès par cancer. Il existe un effet dose réponse, avec une augmentation du risque relatif par portion de viandes rouges supplémentaires allant de 1.1, 1.15, 1.21 à 1.30 respectivement pour 2, 3, 4 ou 5 portions supplémentaires.¹²⁸ La substitution des portions supplémentaires de viande rouge par d'autres sources de protéines (viandes blanches, poissons, protéines végétales) est associée à un risque plus faible de mortalité.¹²⁸ Une proportion de protéines végétales dans les régimes proposés permettrait d'obtenir des avantages métaboliques.^{118,129} La consommation de poisson est également un facteur protecteur du risque cardio-vasculaire. Une consommation quotidienne de 35g/j de poissons est associé à une diminution du risque relatif d'infarctus du myocarde de 0.33.¹³⁰

Certaines études d'intervention diététique, allant de 4 semaines à 12 mois, rapportent une consommation énergétique plus faible pour les participants des groupes hyperprotéinés en lien avec une plus grande perte de poids et avec une satiété accrue.^{108,131,132} Toutefois, cette sensation de satiété accrue ne se traduit pas dans toutes les études par une plus grande réduction de la consommation d'énergie ou par une perte de poids supérieure.^{107,118,133} La satiété induite par une augmentation de l'apport protéique, de faible niveau de preuve et contradictoire suivant les études, peut apparaître comme un avantage dans les régimes hypocaloriques.

2.4. Régime méditerranéen et SMet

Shai et al. ont suivi pendant deux ans 332 patients obèses randomisés en 3 groupes de régimes différents: « pauvre en matières grasses », « pauvres en glucides » et « régime

méditerranéen ». Le régime méditerranéen a l'effet le plus favorable sur les lipides sanguins et sur l'insulinorésistance.¹³⁴ Le régime méditerranéen améliorerait la dyslipidémie indépendamment de la perte de poids.¹³⁵ Il est également associé à une diminution du risque cardio-vasculaire,¹³⁶ et globalement à une augmentation de l'espérance de vie.^{137,138}

2.5. Sucres raffinés vs. fruits naturels et SMet

Chez des patients SMet obèses (indice de masse corporelle = 33), un régime hypocalorique dans lequel la seule source de sucres provient de fruits naturels (fructose à faible index glycémique) entraîne une perte de poids plus importante à 6 semaines qu'un régime hypocalorique dans lequel la consommation de fruits est limitée mais avec un apport de sucres additionnels (saccharose ou sucres invertis d'index glycémique élevé). En revanche, tous les critères de jugements secondaires s'améliorent de manière similaire dans les deux groupes: diminution du cholestérol total (-11%), des triglycérides (-26%), de la glycémie à jeun (-6%), HDL inchangé.¹³⁹

2.6. Produits laitiers et SMet

Le respect des apports recommandés en produits laitiers atténue le stress oxydatif et inflammatoire dans le SMet (diminution TNF- α , IL-6, stress oxydatif et LDL oxydés, augmentation d'adiponectine).¹⁴⁰ Pereira et al. ont montré que la consommation de produits laitiers est inversement corrélée à l'insulinorésistance chez les patients en surpoids.¹²⁵

2.7. Fibres et SMet

Les régimes riches en fibres, en ralentissant la vitesse d'entrée du glucose, diminuent l'insulinémie réactionnelle et d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire chez des patients hyperinsulinémiques ou diabétiques en comparaison avec les régimes riches en hydrates de carbone raffinés.^{141,142} Les fibres participent également à la sensation de satiété et de plénitude.^{114,143} Elles ne sont donc pas à négliger dans une diète restrictive.

2.8. Synthèse

Dans le SMet, une revue de la littérature préconise de restreindre la consommation de matières grasses à 30% de l'AET, d'avoir au moins 50% de l'AET apporté par des glucides, avec un index glycémique bas, et d'augmenter la teneur en protéines des régimes amaigrissants à environ 20% de l'AET,¹⁴⁴ permettant également une limitation de la reprise de poids.¹⁴⁵ Une alimentation contenant des glucides de faible index glycémique permet aussi un maintien de la perte de poids, ce qui a été montré dans deux études randomisées.^{146,147} Les produits laitiers,¹⁴⁰ fibres¹⁴² et un régime riche en fruits¹³⁹ et légumes de type méditerranéen^{134,135} doivent être pris en compte. Les régimes trop éloignés du 50-30-20 en GLP (pauvres en glucides < 30g/j, hyperprotéinés > 45% de l'AET/jour, riches en matières grasses > 50% de l'AET/jour) ne peuvent être préconisés car ils sont irréalisables en pratique courante,¹¹³ pourvoyeurs de nombreux effets indésirables et potentiellement source de carences,⁸¹ ont un faible taux d'observance de la part des patients⁸¹ et de plus les résultats des études sont parfois divergents quant aux bénéfices.⁹⁷

2.9. Une question persiste dans notre population d'étude

La stratégie la plus efficace pour lutter contre le SMet chez des patients obèses est une réduction de l'apport calorique et une augmentation de l'AP. Ces programmes visent principalement à réduire la surcharge pondérale mais le défi est de diminuer le TAV sans

affecter la masse maigre, en particulier chez les seniors qui ont une perte naturelle progressive de masse musculaire et de force.¹⁴⁸ même chez ceux qui sont sains et physiquement actifs.¹⁴⁹ De plus, la récupération de la masse musculaire après un état catabolique s'altère avec l'âge.^{150,151} Les apports recommandés en protéines pour les seniors ont été récemment augmentés à 1.0–1.3 g/kg/jour.¹⁵² L'AP et un apport suffisant en protéines sont primordiaux pour maintenir la masse musculaire. Cependant, l'AP augmente les besoins en protéines à n'importe quel âge,^{153,154} et chez les personnes âgées.^{155,156} Un apport en protéines modérément augmenté améliorerait aussi la perte de poids.¹⁴⁷ Mais un apport protéique excessif n'a aucun sens car il augmenterait le travail des reins¹⁵⁷ et les produits de dégradation du métabolisme des protéines (urée et acide urique). De plus, l'insuffisance rénale due à l'âge est fréquente,¹⁵⁸ en particulier chez des patients hypertendus¹⁵⁹ et dyslipidémique,¹⁶⁰ ce qui est souvent le cas des patients avec un SMet. Un apport protéique excessif pourrait aussi augmenter la consommation de protéines animales liées à une mortalité accrue,¹²⁸ et augmenter l'inflammation de bas grade et les comorbidités associées au SMet.¹⁴⁶ La problématique est donc de ne donner ni trop, ni trop peu de protéines pour préserver la masse musculaire sans être nocif.

Il n'y a pas de consensus sur l'apport protéique approprié chez des patients qui cumulent 4 facteurs de catabolisme protéique: 1) l'âge – 50 à 70 ans dans cette étude 2) l'inflammation chronique de bas grade du SMet 3) la restriction calorique 4) l'AP.

2.10. Hypothèse

Des données préliminaires nous permettent de penser qu'un apport protéique de 1g/kg/jour, suffisant chez des patients sédentaire avec un SMet et âgés de 50 et 70 ans, devient insuffisant dans le cadre d'un régime restrictif associé à un programme d'AP: 1,2 g/kg/j pourrait être nécessaire dans ce cas.

3. Activité physique (AP) et SMet

La meilleure activité physique pour traiter le SMet est encore débattue. En excluant les études interventionnelles sur les adolescents et jeunes adultes et en excluant les études de moins de 4 mois, nous avons identifié 26 essais contrôlés randomisés testant l'effet de différentes modalités d'entraînement sur les troubles métaboliques.

3.1. AP versus groupe non actif

La plupart des études randomisées sur l'AP ont comparé un groupe entraînement (endurance, résistance, ou les deux) à un groupe témoin sans AP.¹⁶¹⁻¹⁷⁷ L'AP était uniquement un programme d'endurance dans quatre études,^{163,164,166,173} un entraînement mixte à dominante endurance dans cinq études,^{161,167,169-171} clairement un entraînement mixte résistance et endurance dans quatre études^{162,168,172,174} et uniquement de la résistance dans quatre études.^{165,175-177} Toutes ces études démontrent le rôle de l'AP dans l'amélioration des paramètres associés au SMet et au diabète de type deux.

3.2. Type d'AP (endurance, résistance, mixte)

Les études comparant des groupes avec différents types d'AP (endurance ou résistance ou les deux) ont montré que la résistance et l'endurance ont toutes les deux des effets bénéfiques sur les paramètres métaboliques et le risque cardio-vasculaire,¹⁷⁸ mais seule la résistance améliore le contrôle glycémique¹⁷⁹ et la sensibilité à l'insuline.¹⁸⁰ Ajouter de la résistance à un entraînement en endurance améliore plus le contrôle glycémique¹⁸¹ et tend à améliorer plus les paramètres du SMet qu'un entraînement en endurance seule ou en résistance seule.¹⁸²

3.3. Intensité de l'AP

Enfin, une attention particulière doit être accordée à l'intensité globale des exercices. Deux études ont comparé des intensités différentes d'un entraînement en endurance sur la masse grasse¹⁸³ et sur la protection vasculaire.¹⁸⁴ Une troisième étude a comparé différentes intensités d'un entraînement mixte en endurance et en résistance sur les paramètres du SMet.¹⁸⁵ Dans toutes ces études, les variables ont toutes été plus améliorées dans le groupe entraînement à haute intensité que dans le groupe entraînement à faible intensité.¹⁸³⁻¹⁸⁵

3.4. Combinaison type et intensité de l'AP

Dans un essai randomisé d'un an comparant simultanément le type et l'intensité des exercices, les auteurs ont montré qu'un entraînement mixte à haute intensité a été nécessaire pour obtenir un effet anti-inflammatoire.¹⁸⁶

3.5. Synthèse

Le meilleur type d'AP semble être un entraînement mixte (endurance + résistance). La résistance semble apporter des améliorations spécifiques. Une intensité élevée semble entraîner de meilleurs bénéfices.

3.6. Hypothèse

D'après des résultats préliminaires, un entraînement mixte (endurance + résistance) permettrait d'améliorer la perte de TAV, et un entraînement mixte avec une intensité élevée en résistance devrait permettre de meilleures améliorations qu'un entraînement mixte à haute intensité en endurance (étude 3: le nombre de sujets statistiquement nécessaires à cette étude a été calculé à partir des résultats de l'étude 1).

4. Combinaison AP et régime restrictif

Les programmes d'AP permettent une amélioration des paramètres du SMet, de la qualité de vie, des facteurs de risque cardio-vasculaire, de l'augmentation de la masse maigre, etc... mais n'ont généralement qu'un faible impact sur le poids des sujets et le périmètre abdominal, au contraire des interventions avec un régime restrictif. Les études purement AP sont les plus nombreuses et elles n'intègrent pas de régime restrictif ni aucun changement par rapport à l'alimentation habituelle des patients.^{161,166,168,172,176,179,182,187-190} Parfois il est seulement fait mention d'un rééquilibrage de l'alimentation sans plus de précision.^{184,186} La nutrition peut être contrôlée et ajustée pour que l'effet ne puisse être attribuable qu'à la seule AP mais en maintenant une balance énergétique neutre pour éviter une perte de poids et contrôler les modifications indépendamment des variations de poids.^{191,192} La nutrition est parfois aussi suivie à titre observationnel pur sans qu'aucune consigne diététique ne soit donnée.^{162,165,175,178,181,183,193-195} En ne considérant que les études randomisées (de plus fort niveau de preuve), les interventions combinant les deux types de modifications de l'hygiène de vie (régime restrictif et AP) sont soit des études randomisées contrôlées qui ne comparent qu'une variable (soit des groupes soumis à différents régimes diététiques et avec une AP identique entre les groupes, soit des groupes d'AP différents soumis à un même régime alimentaire), ou enfin des études comparant des groupes combinants ou non régime et AP.

4.1. Etudes randomisées contrôlées combinant diète et AP, comparant différents régimes

Dans l'étude de Yancy et al. sur 24 semaines comparant deux types de régime, les participants étaient encouragés à pratiquer une AP au moins 30 minutes 3 fois par semaine, mais aucun entraînement précis ne leur était prescrit. Les deux groupes perdent du poids

(vs. -6.7% à -12.9% i.e. -6.6kg à -12.0kg). La perte de poids est majoritairement du tissu adipeux (74 à 78%). La pression artérielle moyenne diminue (systolique -7.5 à -9.6 et diastolique -5.2 à -6.0 mmHg), comme la fréquence cardiaque (-9 à -10 battements par minute). Les paramètres lipidiques s'améliorent.⁸¹

L'étude Gardner et al. a encouragé également les patients à pratiquer les recommandations minimales en termes d'AP: les pertes de poids entre les différents groupes de régime variaient de -1.6 à -4.7 kg à 1 an avec une amélioration globale similaire à l'étude de Yanci et al. des paramètres associés.¹¹⁷

4.2. Etudes randomisées contrôlées combinant diète et AP, comparant différentes modalités d'AP

Dans l'étude de Seligman et al. qui montrait qu'un entraînement mixte en endurance à intensité élevée assurait une meilleure protection vasculaire qu'à plus faible intensité, l'intervention nutritionnelle était uniquement une rééquilibration de l'alimentation.¹⁸⁴ De même dans l'étude de Balducci et al. montrant un meilleur effet anti-inflammatoire avec l'intensité de l'exercice, l'intervention nutritionnelle mentionnée est une prescription diététique, sans plus de précisions.¹⁸⁶

4.3. Etudes randomisées contrôlées combinant ou non diète et/ou AP

Straznicky et al. rapportent des améliorations similaires à 24 semaines entre le groupe exercice+régime vs. régime seul, en termes de perte de poids (9.1 vs. 7.6%), insulinosensibilité, et biologie hépatique. Toutefois, seul le groupe exercice+régime améliore sa VO₂max de 19%.¹⁹⁶

Seligman et al. retrouvaient à un an une amélioration de la vasodilatation flux-dépendante (liée à la morbidité cardio-vasculaire) et des niveaux de CRP plus améliorés dans le groupe

exercice intense+régime que dans le groupe régime seul, sans toutefois retrouver une perte de poids différente entre les groupes.¹⁸⁴ Ces résultats sont contradictoires avec ceux de Camhi et al. qui comparaient 4 groupes: un groupe contrôle, un groupe régime alimentaire, un groupe AP et un groupe régime+AP. Les groupes comprenant un régime sont ceux qui amélioraient le plus les taux de CRP.¹⁶⁴

L'étude de plus fort niveau de preuve actuellement reste celle de Villareal et al. où 107 patients ont été suivis pendant un an après randomisation en 4 groupes: régime restrictif seul, AP seule, ou les deux, et un groupe contrôle sans intervention. La meilleure santé physique (critère de jugement principal) était retrouvée dans le groupe exercice+régime (+21%) versus régime seul (+12%) et AP seule (+15%) ($p<.001$). De la même manière, la meilleure amélioration de la VO₂max était pour le groupe exercice+régime (+17%) versus régime seul (+10%) et AP seule (+8%) ($p<.001$). De même, les échelles de qualité de vie étaient plus améliorées dans le groupe exercice+régime. La perte de poids a été plus grande dans les groupes incluant un régime restrictif (régime seul et régime+exercice) que dans le groupe exercice seul. Les groupes activités physiques (seul ou combiné au régime) ont perdus moins de masse maigre et de densité minérale osseuse que le groupe régime seul. La force musculaire et l'équilibre étaient plus améliorés dans le groupe exercice+régime. Tous ces paramètres sont restés stables à un an dans le groupe témoin à $\pm 1\%$.¹⁹⁷ Ces résultats corroborent ceux de Dunstan et al. qui montraient que si tous les paramètres cardiométaboliques étaient améliorés à la fois dans les groupes régime et régime+AP, seuls le groupe régime+AP conservait sa masse maigre à 6 mois.¹⁷⁷

Une autre étude de fort niveau de preuve est celle de Goodpaster et al. publiée dans le *JAMA* comparant 130 patients suivis pendant un an et randomisés en deux groupes: un groupe combinant régime+AP dès le début (groupe AP initiale) et un groupe dont les 6 premiers mois sont constitués uniquement d'un régime puis l'activité physique est introduite les 6 derniers mois (groupe AP retardée). A 6 mois, le groupe AP initiale améliorait plus les facteurs de risque cardiométabolique que le groupe AP retardée: poids, périmètre

abdominal, teneur en matières grasses du foie.... A 1 an, l'ajout de l'AP après le 6^e mois a permis au groupe AP retardée de rejoindre l'autre groupe pour ces critères.¹⁹⁸

4.4. Synthèse

La combinaison exercice+régime est la plus adaptée pour permettre les meilleures améliorations et cumuler les avantages spécifiques de chaque type d'intervention: le régime permet une perte de poids et de tissu adipeux et l'AP permet une conservation de la masse maigre et de la densité minérale osseuse, et une amélioration des paramètres physiques (VO2max, force musculaire, endurance). Si le régime et l'exercice permettent tous les deux d'améliorer les facteurs de risque cardio-vasculaire et la qualité de vie, les combiner permet également de potentialiser les effets. Bref, ces deux interventions se complètent mutuellement.

4.5. Hypothèse

Dans notre projet, toutes les différentes modalités d'entraînement mixte avec une intensité élevée en résistance ou en endurance devraient intégrer un régime restrictif.

5. Observance au traitement (AP/nutrition) et SMet

5.1. Importance de l'observance dans le traitement du SMet

L'observance est un paramètre clé dans le succès à long terme des interventions portant sur l'hygiène de vie.¹⁹⁹ Dans une étude d'intervention nutritionnelle, les patients qui étaient les plus motivés avant de débiter l'étude étaient ceux qui ont été les plus observants au traitement et ceux qui ont le mieux répondu au traitement en termes de meilleure perte de poids et de meilleures améliorations des paramètres biologiques.²⁰⁰

5.2. Sur quelle durée est-elle évaluée ?

• Nutrition

En excluant les études inférieures à 6 mois, en excluant les études non randomisées (de plus faible niveau de preuve) et celles intégrant également une modification du niveau d'AP, la durée des études interventionnelles en nutrition (citées précédemment) est de 6 mois pour six études,^{81,82,92,93,147,201} et d'1 an pour trois études.^{94,95,117} Ces programmes d'intervention ont été conçus à domicile afin de permettre un suivi à long terme.

• AP

La durée des études interventionnelles de modification du style de vie uniquement par une modification de l'AP (en ne prenant que les études randomisées de plus de 4 mois citées précédemment, n'associant pas d'intervention nutritionnelle) est de 4 mois pour sept études,^{165,167,169,179,181-183} 5 mois pour trois études,^{161,175,178} 6 mois pour deux études,^{177,180} 12 mois pour huit études,^{162,164,168,171,172,174,185,186} 18 mois pour une étude,¹⁶⁶ et jusqu'à 2 ans pour une étude.¹⁷⁶ Ces programmes d'intervention ont été conçus à domicile afin de permettre un suivi à long terme.

• Nutrition+AP

La durée des études interventionnelles combinant AP et nutrition (citées précédemment parmi les études de plus de 3 mois) est de 3 mois pour une étude,¹⁹⁶ 6 mois pour une étude,¹⁷⁰ 9 mois pour une étude,¹⁷³ jusqu'à 12 mois pour sept études.^{163,164,169,171,174,184,197} Ces programmes d'intervention ont été conçus à domicile afin de permettre un suivi à long terme.

5.3. Les patients sont-ils observants ?

• Nutrition

Les études purement diététiques pour les patients SMet ne rapportent pas de taux d'observance. La plupart des études avec une modification de l'alimentation suivent l'apport alimentaire, souvent par questionnaire.^{81,82,92-94,117,147,162,165,174,175,177,178,181,183,191,192,194-196,201-203}

Nous disposons en revanche du taux de perdus de vue: 16%²⁰¹-18%¹⁴⁷ jusqu'à 34%⁹⁴ à 6 mois, 20% à 1 an.¹¹⁷ Toutefois, chaque étude ayant des régimes alimentaires très différents entre elles (aussi variés et extrémistes que 60%^{82,92-94,175} voire 68%⁸¹ de matières grasses dans certaines études, ou 45% de protéines dans d'autres études^{112,113}), ces taux de perdus de vue ne sont bien entendus pas comparables entre les études. Bien entendu ce sont ces études « extrémistes » qui ont le plus fort pourcentage de perdus de vue lorsque mentionné,⁹⁴ aisément compréhensibles au regard des effets indésirables (constipation ou diarrhée, céphalées, mauvaise haleine, crampes, asthénie...)⁸¹ pouvant aller jusqu'à l'hospitalisation⁹⁴ ou au décès⁹⁴ bien qu'aucune causalité ne soit prouvée.

• AP

Les études interventionnelles portant sur l'amélioration de l'hygiène de vie par l'AP des patients SMet mentionnent plus fréquemment une observance et retrouvent une diminution

d'observance avec la durée de l'intervention. L'observance au programme varie: de 90%¹⁶⁵ – 92%¹⁸¹ à 4 mois, 82%¹⁷¹ – 85%¹⁷⁷ à 6 mois, 70%¹⁷² – 80%¹⁸⁶ à 12 mois.

De la même manière, le taux de perdus de vue augmente avec le temps: 0%¹⁸¹ – 3%¹⁶⁵ à 4 mois, 11% à 5 mois¹⁶¹, jusqu'à 45% à 24 mois.¹⁷⁶

• Nutrition + AP

L'observance au programme, lorsqu'elle est mentionnée, varie: 82% dans deux études^{171,197} à 86%¹⁸⁵ à un an.

Le taux de perdus de vue des programmes combinant nutrition et AP varie suivant les études et ne peut pas être comparé au regard de la diversité des protocoles aussi bien au point de vue nutritionnel qu'entraînement: 8% à 3 mois,¹⁹⁶ 14%¹⁹¹ à 34%⁸¹ à 6 mois, 23% à 9 mois¹⁷³, 4% seulement^{163,164} à 12%¹⁸⁴-13%^{169,197} à 22%¹⁹⁸ à un an. Il semble que plus les exigences du protocole sont importantes, plus le taux de perdus de vue augmente.

5.4. Comment est évaluée l'observance?

• Nutrition

L'évaluation de l'observance nutritionnelle est problématique. Peu d'études évaluent cette observance avec un pourcentage d'observants/non observants. Quasiment dans toutes les études, l'alimentation est suivie pour vérifier que les patients respectent les consignes. Cette évaluation se fait le plus souvent par questionnaires sur l'alimentation, des 3 derniers jours en majorité,^{81,117,181,183,93,147,162,177,185,194,201,202} ou parfois sur 4 jours^{178,196} ou une semaine¹⁶⁹ ou sur une durée non précisée.^{165,191,192,195} Parfois l'évaluation nutritionnelle ne se fait que sur un échantillon de patients suivis²⁰² (seulement chez 20 sujets parmi les 120 participants pour Yancy et al., soit moins de 20%)⁸¹ mais le plus souvent chez l'ensemble des patients.^{82,92-94,117,147,162,165,174,177,178,181,183,191,192,194-196,201-203} Certaines études ne passent le questionnaire que deux fois: en début d'étude avant l'intervention et en fin d'étude. Le délai entre les deux

questionnaires varient alors de 3 mois,^{183,195} 4 mois,^{165,181} 5 mois,¹⁷⁸ 6 mois,^{82,92,192} 8 mois¹⁹⁴ à 9 mois.¹⁹³ D'autres études répètent la passation du questionnaire. La périodicité varie: tous les 6 mois,^{94,117} 5 mois,¹⁴⁷ tous les 3 mois,^{93,162,177,201} mensuellement,¹⁸⁵ ou de manière plus rapprochée.^{174,196} Si la majorité des études utilise des questionnaires de relevé d'ingesta libre, certains questionnaires comprennent différents items à cocher: 90¹⁸⁵ à 130.²⁰² Les questionnaires alimentaires ont pourtant montré des incohérences et une fiabilité douteuse.²⁰⁴ Les méthodes d'analyse de ces questionnaires et les questionnaires sont aussi variés et différents suivant les études, lorsqu'ils sont précisés.²⁰⁵⁻²⁰⁸ L'observance peut être évaluée également par: le nombre de participations aux cours de diététique,^{171,197} une interview orale de rappel des ingesta des 24 dernières heures^{82,92,94,117,194} ou par entretien détaillé avec des diététiciennes.¹⁷⁷ Certaines études combinent plusieurs méthodes de recueil pour être plus précis.¹⁷⁷ D'autres mentionnent simplement que les investigateurs ont contrôlé ce paramètre alimentaire sans préciser la méthode.¹⁷⁵ Seule une étude pourtant purement interventionnelle en nutrition ne mentionne pas un suivi de l'alimentation.⁹⁵

• AP

L'évaluation de l'observance à l'AP prescrite est également problématique. Comme pour la nutrition, peu d'études évaluent cette observance, et elle n'est ainsi pas mentionnée dans de nombreuses études. Et comme pour la nutrition, celles l'évaluant utilisent diverses modalités de calcul: équivalent métabolique (MET)-heure/semaine,¹⁷⁴ temps passé à pratiquer une AP,¹⁷⁰ pourcentage du nombre de minutes d'exercice effectués/nombre de minutes d'exercice prescrit,¹⁹⁴ pourcentage de participation aux sessions d'AP,^{171,172,177,181,186} accéléromètre (coups par minute),¹⁶¹ kcal/kg/jour mesurée par questionnaire d'AP,¹⁷³ index composite,¹⁶⁵ fréquence cardiaque lors de l'exercice¹⁶⁶ et autres. Cette multiplicité des critères d'observance à l'AP s'explique par le fait que chaque protocole a un programme d'AP différent. Il en résulte une absence de légitimité à comparer les taux d'observance des différentes études.

• **Nutrition + AP:**

Les études interventionnelles nutrition + AP n'ont pas de score d'observance qui regroupent l'alimentation et l'exercice. Lorsque les deux entités sont évaluées, elles le sont séparément, avec l'un des critères cités ci-dessus. Par exemple, dans l'étude de Villareal et al., l'observance nutritionnelle est évaluée par le nombre de participations aux cours de diététique, et l'observance à l'AP est évaluée par le nombre de participations aux séances d'AP.¹⁹⁷ La seule étude qui a un score comprenant les deux entités est celle de Oh et al. qui comptabilise le pourcentage de participation aux séances (et au cours de ces séances étaient abordés la diététique et l'AP).¹⁷¹

5.5. Comment l'observance varie avec le temps ?

Les études citées au chapitre 4.3. semblent démontrer une diminution de l'observance avec la durée du protocole ou avec la lourdeur du projet pour le patient. Toutefois, comme souligné au chapitre 4.4, les modalités de calcul de l'observance sont étonnement différentes suivant les études, rendant des comparaisons entre études difficiles. Aucune des études citées en 4.3. ne détaille l'observance en fonction du temps. Ces études randomisées comparent différents groupes. Elles mentionnent l'observance pour deux raisons: dire qu'il n'y a pas de différence d'observance entre les groupes et donc qu'ils sont comparables (légitimité de la comparaison), et prouver que les patients ont respecté les consignes. Par exemple, certaines études qui ne mentionnent pas l'observance imposent comme critère un certain niveau d'observance, par exemple 80%¹⁸⁸ sinon les patients sont exclus de la comparaison.

Pour les études interventionnelles longues (au moins une année de suivi), une moindre observance avec le temps est avancée pour expliquer une moindre amélioration voire une dégradation des paramètres suivis. Il existe généralement deux phases: une phase initiale inférieure les 6 premiers mois où tous les paramètres s'améliorent puis une deuxième phase

après 6 mois au cours de laquelle les patients ont tendance à perdre une partie des acquis. C'est le cas par exemple dans une étude prospective de cohorte où les patients ont une perte de poids moyenne de 21% les 6 premiers mois puis une reprise de poids de 3% de M6 à M12.²⁰⁹

5.6. Comment améliorer l'observance ?

5.6.1. Coaching

Certaines études de modifications de l'hygiène de vie dans le SMet ont évalué l'effet d'un coaching intensif (prise en charge diététique + AP) par rapport à une simple promotion plus classique de l'AP et de la nutrition.^{170,171,202} Globalement ces études retrouvent une meilleure amélioration dans les groupes coaching intensif: par exemple citons une perte de poids supérieure (-9% vs. -1% à un an pour Schwartz et al.,²⁰² -2% vs. -0% à 6 mois pour Nanri et al.,¹⁷⁰ -7% vs. -1% à un an pour Oh et al.¹⁷¹) une plus grande diminution du périmètre abdominal,^{170,171} ou une meilleure amélioration de l'hémoglobine glyquée.¹⁷⁰ Une étude sur l'effet d'un coaching au travail retrouvait également les mêmes améliorations.¹⁶⁹

L'étude de Kalter-Leibovici et al. à 6 mois comparait deux groupes qui recevaient les mêmes consignes d'AP et de régime alimentaire. La seule différence reposait sur la périodicité des visites et des séances de conseil: une visite tous les 15 jours pour le groupe intervention intensive contre une visite mensuelle pour le groupe intervention modérée. Les meilleurs résultats en termes d'amélioration de la glycémie et du taux de triglycérides ont été obtenus dans le groupe intervention intensive.¹⁸⁵

5.6.2. Rémunération des patients

Une rémunération des patients est rapportée dans une seule étude.¹¹⁷ Cette méthode a pour essentiel mérite de renforcer la validité biologique des résultats par une adhésion maximale au programme mais elle ne permet en aucun cas de mesurer la compliance en situation réelle.

5.6.3. Programme résidentiel

Peu d'études ont une intervention contrôlée en institution, ou programme résidentiel. Ceci ne peut se concevoir que sur courte durée (coût, acceptation des patients, vie sociale et familiale), limitée à 4 semaines maximum.²¹⁰⁻²¹²

5.7. Synthèse

Aucune étude n'a les mêmes critères d'observance, rendant ainsi les comparaisons entre études impossibles. Toutefois, l'observance à long terme aux modifications du style de vie est un facteur clé. L'observance à un programme est souvent utilisée pour montrer la légitimité de la comparaison entre différents régimes ou différents type d'entraînement. Elle prend à notre avis tout son sens pour exprimer l'adhésion et la bonne compréhension de ce qui est proposé aux patients, avec des modifications pérennes du style de vie.

5.8. Hypothèse

Nous faisons l'hypothèse que les patients observants devraient avoir de meilleures améliorations que les moins observants. Nous proposons d'initier le suivi par un programme résidentiel de 3 semaines, en institution, au cours duquel les participants pourront apprendre à gérer leur AP et leur alimentation pour être autonomes à domicile. Nous proposons de suivre l'observance nutritionnelle et à l'AP à travers un score unique simple et reproductible (nombre de questionnaires rendus, nombre de séances d'AP).

Hypothèses et Objectifs

Le SMet est désigné comme une constellation d'anomalies métaboliques induites par l'obésité abdominale ou viscérale.¹⁶ Ses conséquences cliniques, en lien avec le TAV, sont une comorbidité cardio-vasculaire majeure.² Le rôle de l'obésité viscérale apparaît si évident que certains auteurs parlent du "syndrome de la graisse viscérale".² Le meilleur traitement reste une réduction de l'apport calorique associée à une augmentation de l'AP.

Concernant la nutrition, les apports recommandés en protéines pour les seniors, primordiaux pour maintenir la masse musculaire, ont été récemment augmentés à 1.0–1.3 g/kg/jour.¹⁵² L'AP augmente les besoins en protéines à n'importe quel âge,^{153,154} y compris chez les personnes âgées.^{155,156} Cependant, un apport protéique excessif n'est pas souhaitable car il augmente le travail des reins.¹⁵⁷ Or l'insuffisance rénale due à l'âge est fréquente,¹⁵⁸ en particulier chez des patients hypertendus¹⁵⁹ et dyslipidémiques,¹⁶⁰ ce qui est souvent le cas des patients avec un SMet. La problématique est donc de ne donner ni trop, ni trop peu de protéines pour préserver la masse musculaire sans être nocif. Il n'y a pas de consensus sur l'apport protéique approprié chez des patients qui cumulent 4 facteurs de catabolisme protéique: 1) l'âge – 50 à 70 ans dans cette étude 2) l'inflammation chronique de bas grade du SMet 3) la restriction calorique 4) l'AP.

Concernant l'AP, la comparaison du type d'AP a montré qu'un entraînement en résistance était plus efficace qu'en endurance,^{179,180} et qu'un entraînement mixte endurance et résistance donnait de meilleurs résultats que l'endurance seule ou la résistance seule.^{181,182}

En plus du type d'activité, l'intensité joue un rôle dans le contrôle des paramètres du SMet. Une intensité élevée en endurance assure une meilleure protection vasculaire¹⁸⁴ et une perte de masse grasse supérieure¹⁸³ qu'un entraînement à faible intensité. Les effets bénéfiques d'un entraînement mixte endurance et résistance sur les paramètres du SMet sont liés à l'intensité de l'entraînement.¹⁸⁵ Cependant, ces études n'ont pas précisé la meilleure modalité d'entraînement.

Dans ce type d'intervention, l'observance à long terme est fondamentale.

Hypothèse et objectif principaux (étude 3): Un entraînement mixte (endurance + résistance) permettrait d'améliorer la perte de TAV, et un entraînement mixte avec une intensité élevée en résistance devrait permettre de meilleures améliorations qu'un entraînement mixte à haute intensité en endurance.

Hypothèses et objectifs secondaires (étude 3): Analyser les effets bénéfiques sur les facteurs de risque cardiométabolique. Analyser l'effet de la compliance au traitement sur les bénéfices.

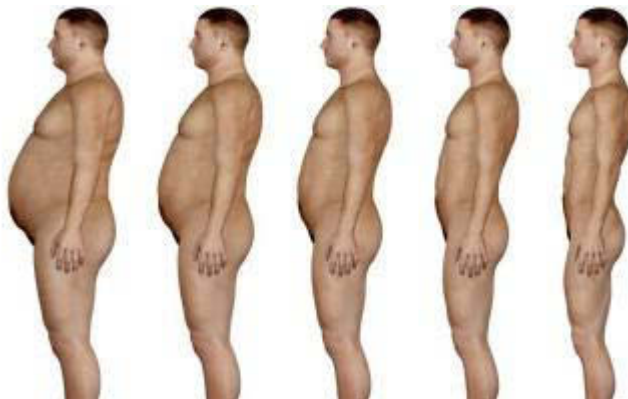
L'**étude 1** est une étude pilote destinée à obtenir une moyenne et un écart type de perte de TAV nécessaires au calcul du nombre de sujets nécessaires pour conduire une étude randomisée de grande envergure (étude 3).

L'**étude 2** est également un préalable nécessaire à l'étude 3. Son but est d'évaluer l'apport protéique optimal par le suivi de l'albuminémie^{213,214} dans cette population suivie 6 mois après 3 semaines de programme résidentiel en cure.

Etude 1: Lipides sanguins et concentrations en adipokines au cours d'une intervention combinant nutrition et activité physique pendant 6 mois dans le traitement du syndrome métabolique

Cette étude a donné lieu à la publication d'un article original:

Dutheil F, Lesourd B, Courteix D, Chapier R, Dore E, Lac G. Blood lipids and adipokines concentrations during a 6 months nutritional and physical activity intervention for metabolic syndrome treatment. *Lipids in Health and Disease* 2010 Dec;9:148 doi:10.1186/1476-511X-9-148. Impact factor **2,196**.



Introduction

Cette première étude est une étude de faisabilité sur un effectif réduit de 14 patients âgés de 50 à 70 ans et souffrant de SMet. Son but est de rapporter les changements cardiométaboliques après 3 semaines d'institutionnalisation en cure et un suivi de 6 mois. Les patients sont soumis à un régime restrictif (balance énergétique négative de 500 kcal) et à un entraînement mixte (endurance + résistance) pendant la cure, avec pour consigne de poursuivre le programme à domicile. Le rôle de la cure est de leur donner les clés nécessaires pour être autonomes une fois la cure terminée, grâce à des cours de nutrition, de cuisine, des cours sur le SMet et sur l'AP. La cure a aussi pour but de les amener progressivement à l'intensité d'AP souhaitée. Cette étude pilote est destinée à obtenir une moyenne et un écart type de perte de TAV nécessaires au calcul du nombre de sujets nécessaires pour conduire une étude randomisée de grande envergure (étude 3).

Article 1

RESEARCH

Open Access

Blood lipids and adipokines concentrations during a 6-month nutritional and physical activity intervention for metabolic syndrome treatment

Frédéric Dutheil^{1,2,3}, Bruno Lesourd^{1,2}, Daniel Courteix¹, Robert Chapier⁴, Eric Doré¹, Gérard Lac^{1*}

Abstract

Background: To report changes in body weight, total and central fat mass, metabolic, hormonal and inflammatory parameters in overweight people who participated in a six months weight loss intervention associating diet management and exercise.

Subjects and Methods: Fourteen subjects (10 M, 4 F, mean age 62.9 ± 6.9 years, BMI 30.4 ± 3.8 kg/m²) presenting the characteristics of the Metabolic Syndrome (MS) were included in the survey. They followed a three weeks (D0 to D20) cure in a medical establishment and a six months (D20 to M3 and M6) follow up at home. During the cure, they receive a balanced diet corresponding to 500 Kcal deficit vs their daily energy expenditure (DEE) and they exercised 2 to 3 hours per day.

At D0, D20, M3 and M6, body composition (lean mass, total and central fat mass) was analyzed with DEXA, blood pressure was taken and blood was collected to evaluate glycaemia, triglycerides, total, LDL and HDL cholesterol, insulin, leptin and adiponectin levels, CRP and pro-inflammatory interleukines IL1, IL6 and TNFalpha.

Results: All parameters listed above except the cytokine were improved at D20, so that 4 subjects among 14 still presented the MS. After returning to home, these parameters remained stable.

Conclusion: The efficacy of therapeutic lifestyle modifications with education and exercise and diet was demonstrated, but the compliance to the new healthy lifestyle initiated during the cure was not optimal.

Introduction

Increase of body mass index (BMI) is a major risk factor of metabolic illness [1], in relation to abdominal obesity [2]. Visceral fat, as reflected by waist circumference, is linked to a lot of metabolic abnormalities like impaired glucose tolerance, dyslipidemia, high blood pressure (BP). This metabolic profile, called metabolic syndrome (MS), is associated with an increased risk of cardiovascular diseases (CVD) and type 2 diabetes prevalence [3]. In developed countries, its prevalence is increasing and is mainly linked to obesity and age [4].

The International Diabete Federation (IDF) has defined MS criteria as the co-occurrence of any three of the five following abnormalities: abdominal obesity (waist circumference > 94 cm in men and > 80 in

women), dyslipidemia (triglyceridemia > 1,5 mmol/l, HDL cholesterol < 0.4 g/l in men and < 0.5 g/l in women), BP > 130/85 and/or treatment, and fasting glycemia > 5.55 mmol/l and/or treatment [5].

MS is acknowledged as a major cardiovascular risk factor of morbidity and mortality [6,7]. Moreover, it is associated with other metabolic abnormalities as a chronic systemic inflammation attested by an increase in blood IL-1, [8], IL-6, [9] and TNF-alpha [10] and correlated with visceral fat and insulinoreistance [11]. Physical-activity may increase systemic inflammation [12], although some studies showed a long-term reduction [13].

Some studies relate that MS may be reduced by change in diet habits, physical exercise and/or drug treatment [6]. Diet changes often consist in significant caloric intake reduction (at least 500 kcal/day). Physical-activity generally associates endurance (low intensity) and resistance (intensity higher than VO2max) exercises.

* Correspondence: gerard.lac@univ-bpclermont.fr

¹Clermont University Blaise Pascal, BAPS, EA 3533, BP 10448, F 63000 Clermont-Ferrand, France

Full list of author information is available at the end of the article

However, the nutritional diets and/or the physical activities have been studied only for short term period (few weeks) and long-term effects remain unknown. A bad compliance, often observed in the subjects after acute treatment, seems responsible of treatment failure when patients return to routine life conditions.

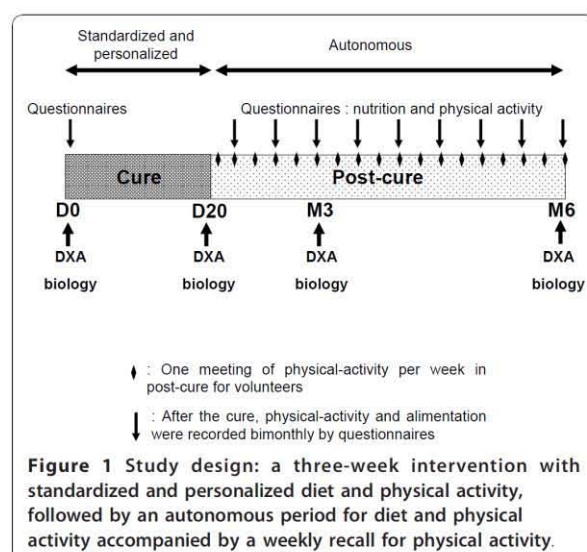
In this survey, we analysed the specific effects on weight, glucido-lipidic metabolism and regulation, inflammation and adipokines, of an intervention program including two parts: a cure, or a three-week residential program during which they stayed in a medical establishment, with control on diet and physical-activity, and a six-month follow-up post-cure.

Subjects and Methods

Fourteen volunteers presenting the symptoms of the metabolic syndrome, 10 men, 4 women, 62.9 ± 6.9 years, were enrolled by their general practitioner. For inclusion in the study, they underwent a clinical examination by the same physician of our group; briefly, we used the International Diabetes Federation (IDF) criteria defined in 2005 [5]. All of them should have no medications known to affect cholesterol measures, no medical affections contra-indicating the physical-activity and restricting diet in the past year. All participants completed this pilot study. This study was approved by the local ethical "Committee for the Protection of the Person for Research in Biology" (CPPRB).

Study Design

The study design is displayed in Figure 1. It lasted six months and included three chronological steps: before entering the cure (Day 0 : D0), the three-week cure (D0 to D20) and following the cure (D20 to Month 6 : M6).



Clinical, biological and body composition parameters were assessed at D0, D20, M3 and M6.

At D0, basal metabolic rate (BMR) was calculated using the equations of Black [14]: (Basal Metabolic Rate = $0.963 \cdot \text{weight}^{0.48} \cdot \text{height}^{0.50} \cdot \text{age}^{0.13}$ for women, MB = $1.083 \cdot \text{weight}^{0.48} \cdot \text{height}^{0.50} \cdot \text{age}^{0.13}$ for men). Anthropometrical and clinical values (weight, size height, BMI, waist circumference, blood pressure), body composition by DXA and biological parameters were assessed. Before entering the cure, each patient completed questionnaires concerning his food intake and his physical-activity over a week. Daily Energy Intake (DEI) and daily energy expenditure (DEE) were estimated from the self reported questionnaires. The food intake questionnaires allowed us to detect possible deficiencies of the regime.

During the three-week cure, the patients carried out daily individually adapted physical activities with a coach: walking (2 h), aquagym, fitness (1 h); The exercise intensity was stated between 40 to 60% of the heart rate reserve (maximal theoretical heart rate - resting heart rate), using a heart rate recorder (Polar 4000). They followed this program six days a week. The 7th day they walked only. Their diet allowance was managed by a dietician. They also followed basic lectures regarding metabolic syndrome, nutrition physiology, cooking and physical-activity. The aim of the educational accompaniment was to teach them the lifestyle they need to self-manage to keep benefit of the cure after its end.

At D20, the patients came back to home and thus became autonomous, i.e. they have to manage the program by themselves. Thereafter, one meeting of physical-activity per week (fitness or aquagym) was organized in order to maintain the emulation and compliance to the program. Their physical-activity and their alimentation were recorded bimonthly by questionnaires. They could ask a dietician and a coach if they had any questions. Clinical and psychological follow-up was evaluated by a physician.

Daily Energy Intake, physical activity index and balance

Estimation of DEI was based on questionnaires before and after the cure (three-day food record once every 15 days). Daily energy expenditure (DEE) was quantified by collecting time and intensity of each physical activity and the physical activity index (PAI = DEE/BMR) was calculated [15]. Each day during the cure, the patients received standardized and personalized balanced meals as established by dieticians. The aim was to rebalance macronutrients equilibrium as follows: 30 to 35% by lipids, 15 to 20% by proteins and the remaining by carbohydrates.

Daily physical activity was set for each subject in order to obtain a physical activity index equal to 1.4 [15,16].

Total daily food intake was calculated for each patient in order to reach a negative energy balance (EB = DEE-DEI) of 500 kcal at least vs usual intake.

Biometry and Anthropometry

All subjects completed medical examinations. Body height was measured with a stadiometer, body mass was determined using an electronic scale and BMI was calculated as W/H^2 . Waist circumference and blood Pressure were recorded. Body composition was assessed by dual energy X-ray absorptiometry (DXA, Hologic QDR Delphi series; Waltham, USA). The in vivo coefficients of variation were 4.2 and 0.48% for fat and lean mass respectively. Central fat, (approximation of the visceral fat), was assessed with DXA. It consisted to measure the % fat in a rectangle defined from the upper edge of the second lumbar vertebra to the lower edge of the fourth lumbar vertebra. The vertical sides of this area were the continuation of the lateral sides of the rib cage [17]. All measures for a given parameter were done by the same investigator.

Biochemical Measurements

Fasting blood samples were drawn between 7.30 and 8.30 a.m. on suitable tubes, aliquoted and stored at -80°C until analyses. Basic biology (glycaemia, blood lipids, creatinin, CRP, alpha 1-acid glycoprotein (α 1GPA)), was assayed in the biochemistry laboratory of the University Hospital. Renal clearance was assessed following the Cockcroft formula [18]. All other biochemical determinations were made using commercial kits, following manufacturer recommendations, including sampling step, allowing the best performances of coefficient of variation (CV) and sensitivity.

Serum insulin was assayed by ELISA (Ins-ELISA, Bio-Line, Belgium; intra-inter assay CV of 3.0-5.3%, 4.5-9.5% and sensitivity of 4 ng/ml).

Pro-inflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-1 and IL-6) were assayed by ELISA with commercial kits (AbCys SA, Paris, France).

Sensitivity, intra- and interassay CVs were respectively 3.83 pg/ml, 6.9% and 7.4%, for TNF-alpha, 1.6 pg/ml, 5.4% and 10% for IL-1, 0.92 pg/ml, 3.4% and 5.2% for IL-6.

The adipokines leptin and adiponectin were assayed using commercial kits (AbCys SA, Paris, France); sensitivity, intra- and interassay CVs were respectively, 0.17 ng/ml, 3% and 3.2% for leptine, 4.1 ng/ml, 4% and 5.5% for adiponectine. All components were assayed in the same batch in order to avoid inter-assay variations.

Statistical Analysis

Gaussian distribution of the data was tested by the Kolmogorov-Smirnov test. Data are presented as mean \pm Standard Error (SE). A Newman-Keuls post-hoc test

for repeated measurements was used for normally distributed data and a nonparametric Wilcoxon test for non-normally distributed data. Relationships between balance energy, physical activity and others data were assessed either by Pearson correlation or by multiple regression analysis. Significance was accepted at the $p < 0.05$ level. Statistical procedures were performed by using Statview (version 5.0; SAS institute Inc, Cary, North Carolina, USA).

Results

Descriptive characteristics of volunteers before the cure

The main parameters of MS are presented in Table 1; they revealed elevated lipidemia, glycaemia and BP. Usual food intake reported by questionnaires highlighted various food disorders. All patients had a high lipid ($44.5\% \pm 4.6$ of DEI) and a low carbohydrate consumption ($39.2\% \pm 5.5$ of DEI), with a too elevated high/low glycaemic index ratio (34.7 ± 10.9). Mean cholesterol consumption was 341 ± 97 mg/d and saturated fatty acid represented $16.6 \pm 3.2\%$ of DEI (39.5% of the lipid intakes). The mean DEE before the cure was 1983 ± 228 kcal/day corresponding to a low PAI of 1.22 ± 0.09 .

Table 1 Descriptive characteristics of the subjects at baseline: MS markers, daily energy expenditure, physical activity index and food intakes.

	Mean \pm SE	Minimum	Maximum
Age (years)	62,9 \pm 6,9	52	79
Weight (kg)	85,6 \pm 10,3	62,8	106,6
MS parameters			
BMI (kg/m^2)	30,4 \pm 3,8	24,3	36,9
Waist circumference (cm)	105,07 \pm 7,39	93	119
Blood Pressure (mmHg)	137/83 \pm 11/5	120/80	155/95
Triglycerides (mmol/l)	1,68 \pm 1,15	0,9	5,1
HDL (mmol/l)	1,44 \pm 0,42	0,86	2,3
Glycaemia (mmol/l)	6,15 \pm 1,86	4,5	11
Basal Metabolic Rate	1625,9 \pm 177,8	1171,1	1927,2
Physical Activity Index	1,22 \pm 0,09	1,06	1,38
Daily Energy Expenditure (kcal/d)	1983,3 \pm 228,7	1347,2	2277,2
Daily Energy Intake (kcal/d)	2072,8 \pm 556,3	1562,0	2742,7
Daily Energy Intake (kcal/kg/d)	23,8 \pm 6,5	16,9	31,9
Percentage of each macronutriments in the food			
% Carbohydrates	39,19 \pm 5,55	34,98	47,06
of which % Fast carbohydrates	13,85 \pm 5,32	5,37	23,84
% Lipids	44,53 \pm 4,66	37,86	53,97
% Proteins	16,31 \pm 1,5	14,05	19,18
Protein intake (g/kg/d)	0,91 \pm 0,26	0,63	1,23

Table 2 Changes in food intakes: Percentage of macro-nutriments including saturated fatty acid, food cholesterol and protein contribution are given

	D0	D20	M3	M6	p-value
% Carbohydrates	39,2 ± 5,5	48,3 ± 2,5	42,5 ± 4,6	39,1 ± 3,4	D0 vs D20, M3 : p < 0.005
% Lipids	44,5 ± 4,7	32,8 ± 2,1	38,2 ± 4,7	41,7 ± 3,6	D0 vs D20 : p < 0,0001
% Saturated Fatty Acid	16,6 ± 3,2	12,9 ± 1,4	14,9 ± 1,4	15,8 ± 1,8	D0 vs D20, M3, M6 : p < 0.0001 D20 vs M3, M6 : p < 0,0001
Food cholesterol (mg/d)	341 ± 97	271 ± 30	339 ± 160	357 ± 57	D0 vs D20 : p < 0,05
% Proteins	16,3 ± 1,5	18,9 ± 0,8	19,4 ± 0,19	19,4 ± 1,3	D0 vs M3, M6 : p < 0,05 D20 vs M3, M6 : p < 0,05
Protein Intake (g/kg/d)	0,91 ± 0,26	0,85 ± 0,11	0,94 ± 0,19	0,96 ± 0,17	D0 vs M3, M6 : p < 0,05 D20 vs M3, M6 : p < 0,05

Descriptive characteristics during the cure**Intervention**

Evolution of food intake is presented in Table 2. Evolution of energy balance and PAI are presented in Table 3. DEI decreased and DEE increased during the cure, both significantly, resulting in a negative balance. The physical activity index was set at 1.42 ± 0.07 . The distribution in macronutrients decreased for lipids and increased for carbohydrates and proteins. The saturated fatty acids were reduced as well as cholesterol.

Effects (Table 3 and 4)

The association of diet and physical-activity reduced significantly the body weight, BMI, waist circumference and systolic BP. Fifty seven percent of weight loss accounted for fat mass. Among fat mass, central fat decreased significantly. The rates of HDL remained stable and triglyceridemia showed a trend to decrease (NS). Other blood lipid parameters decreased significantly. The high insulinemia and HOMA-IR noted before the cure were normalized at D20. Creatininemia

Table 3 Changes in energy balance, physical activity index, MS parameters and body composition during cure and follow-up.

	D0	D20	M3	M6	p-value
Energy Balance (kcal/d)	92 ± 521	-751 ± 147	-521 ± 304	-413 ± 304	D0 vs D20, M3 : p < 0.005 D20 vs M3, M6 : p < 0,02
Physical Activity	1,22 ± 0,09	1,42 ± 0,07	1,31 ± 1,97	1,30 ± 0,07	D0 vs D20, M3, M6 : p < 0,035 D20 vs M3, M6 : p < 0,003
Metabolic Syndrome parameters :					
BMI (kg/m ²)	30,4 ± 3,8	29,6 ± 3,6	28,4 ± 2,9	28,6 ± 2,9	D0 vs D20, M3, M6 : p < 0.0001 D20 vs M3, M6 : p < 0,0001
Waist circumference (cm)	105,07 ± 7,39	102,68 ± 7,86	99,15 ± 6,31	98,92 ± 7,44	D0 vs D20, M3, M6 : p < 0,05 D20 vs M6 : p < 0,05
Blood Pressure (mmHg)	137/83 ± 11/5	130/80 ± 13/5	129/80 ± 15/6	132/78 ± 16/9	Systolic BP D0 vs D20, M3 : p < 0,05 ; Diastolic BP : NS
Triglycerides (mmol/l)	1,68 ± 1,15	1,19 ± 0,34	1,17 ± 0,40	1,27 ± 0,61	NS (p = 0,17)
HDL (mmol/l)	1,44 ± 0,42	1,49 ± 0,31	1,31 ± 0,31	1,58 ± 0,46	D20 vs M3 : p = 0,005 M3 vs M6 : p = 0,005
Glycaemia (mmol/l)	6,15 ± 1,86	6,26 ± 1,76	5,7 ± 1,97	6,28 ± 2,34	D20 vs M3 : p = 0,0409 M3 vs M6 : p = 0,0121
Body composition measured by DEXA :					
Weight (kg)	85,59 ± 10,31	83,31 ± 9,90	80,08 ± 9,53	80,73 ± 10,38	D0 vs D20, M3, M6 : p < 0,0001 D20 vs M3, M6 : p < 0,0001
Lean (g)	58287 ± 7473	57323 ± 7561	56488 ± 7892	56798 ± 7991	D0 vs D20, M3, M6 : p < 0,0001
Total fat (g)	29542 ± 9752	26737 ± 9377	25524 ± 8939	26213 ± 9580	D0 vs D20, M3, M6 : p < 0,0001
Visceral fat (g)	3277 ± 1235	2839 ± 1216	2695 ± 1069	2527 ± 1005	D0 vs D20, M3, M6 : p < 0,0001 D20 vs M6 : p < 0,0001
Bone Mineral Density (g)	2421 ± 381	2447 ± 391	2416 ± 379	2456 ± 402	D0 vs M6 : p = 0,007 M3 vs M6 : p = 0,007
Fat percentage (%)	32,33 ± 7,92	30,51 ± 8,26	29,9 ± 8,15	30,24 ± 8,33	D0 vs D20, M3, M6 : p < 0,0001

Table 4 Evolution of blood markers of glucid and lipid metabolisms, pro-inflammatory factors and adipokines during cure and follow-up.

	D0	D20	M3	M6	p-value
Glucidic parameters :					
Insulinemia (microU/ml)	20,96 ± 24,13	5,73 ± 0,53	5,86 ± 0,68	6,15 ± 0,51	D0 vs D20, M3, M6 : p < 0,01 D20 vs M6 : p = 0,028
Glycaemia (mmol/l)	6,15 ± 1,86	6,26 ± 1,76	5,7 ± 1,97	6,28 ± 2,34	D20 vs M3 : p = 0,0409 M3 vs M6 : p = 0,0121
HOMA-IR	6,71 ± 8,86	1,62 ± 0,62	1,48 ± 0,52	1,73 ± 0,75	D0 vs D20, M3, M6 : p < 0,01
Other lipidic parameters :					
Total cholesterol (mmol/l)	6,08 ± 1,46	5,07 ± 0,95	5,13 ± 1,25	5,56 ± 0,89	D0 vs D20, M3 : p = 0,001
LDL (mmol/l)	3,79 ± 1,21	3,05 ± 0,87	3,47 ± 1,25	3,43 ± 0,95	D0 vs D20 : p = 0,003
Cholesterol total/HDL	4,65 ± 2,18	3,51 ± 0,85	4,10 ± 1,24	3,83 ± 1,37	D0 vs D20, M6 : p = 0,011
LDL/HDL	2,89 ± 1,31	2,15 ± 0,75	2,82 ± 1,21	2,42 ± 1,11	D0 vs D20, M6 : p = 0,001 D20 vs M3 : p = 0,001 M3 vs M6 : p = 0,001
Pro-inflammatory factors :					
CRP (mg/l)	3,92 ± 2,40	3,83 ± 3,78	3,04 ± 3,23	2,45 ± 1,62	D0 vs M6 : p = 0,0303
α1GPA (g/l)	0,84 ± 0,16	0,79 ± 0,20	0,75 ± 0,15	0,81 ± 0,16	NS (p = 0,18)
Pro-inflammatory cytokines :					
IL1 (picog/ml)	2,96 ± 0,15	2,95 ± 0,16	2,87 ± 0,04	2,93 ± 0,12	NS (p = 0,33)
IL6 (picog/ml)	1,17 ± 0,34	2,95 ± 0,16	2,87 ± 0,04	2,93 ± 0,12	NS (p = 0,36)
TNFα (picog/ml)	11,06 ± 0,42	10,99 ± 0,67	10,78 ± 0,70	10,75 ± 0,51	D0 vs M6 : p = 0,0355
Adipokines :					
Leptin (nanog/ml)	14,34 ± 7,73	9,57 ± 6,27	9,78 ± 8,59	11,00 ± 10,34	NS (p = 0,1)
Adiponectin (µg/ml)	12,98 ± 4,82	15,56 ± 2,28	14,75 ± 4,80	15,45 ± 3,87	NS (p = 0,13)

and creatinin clearance remained stable. Inflammatory parameters didn't change significantly.

Descriptive characteristics following the cure

Lifestyle (Table 2 and 3)

Dietetic recommendations were given every 15 days to keep a negative energy balance. The protein contribution increased up to $0,96 \pm 0,17$ g/kg/d. A progressive increase in DEI was reported jointly to a reduction in DEE; the food intake reduction remained significant until M3 concerning lipids and glucids; this reduction was not significant at M6. The patients gradually came back to their former dietary habits with an increasing lipid intake, a reduction of carbohydrates contribution with an increasing high/low glycaemic index ratio.

Effects (Table 3, 4)

The weight loss and the central fat loss continued (D20 vs. M6 : p < 0.0001), as well as the reduction of BMI and waist circumference. The insulinemia and HOMA-IR remained at the normal value of D20. The pro-inflammatory marker CRP decreased significantly whereas the inflammatory cytokines IL1, IL6 and TNF alpha didn't change.

Descriptive assessment at six months

At M6, we recorded the following changes vs D0 : a weight loss of 4.36 kg (p < 0.0001), a reduction of BMI

of 1.6 kg/m² (p < 0.0001), a fall of systolic blood pressure of 4.46 mmHg (NS) and 5.39 mmHg for diastolic blood pressure (NS), a waist circumference reduction of 5.08 cm (p < 0.05), and a reduction of triglycerides of 0.364 mmol/l or 22.7% (NS), an increase in the HDL-cholesterol of 0.144 mmol/l or 10.14% (NS). The total cholesterol/HDL and LDL/HDL ratio remained statistically decreased at M6. The insulinemia and HOMA-IR normalised quickly (D20) and remained stable thereafter. CRP and TNF-alpha decreased significantly. The pro-inflammatory factors (CRP, Alpha1GPA) decreased significantly from D0; no changes were recorded for the inflammatory cytokines.

No significant changes were recorded for the adipokines leptine and adiponectine;

Discussion

The main findings of this longitudinal study were that a restrictive diet associated to physical-activity induced a decrease in cardiovascular risk factors linked to MS. All the individuals enrolled responded to the criteria of the metabolic syndrome as defined by IDF [5]. At M6, 4 patients among 14 still presented the characteristics of MS, which means that 71% of the group had observed positive results, and thus a good compliance to the program, probably in relation with the 3 weeks residential program which acted as a booster.

We didn't split the results between genders, since there were 4 females only, all in post menopausal stage. There was no control group in account of ethical limitations. As highlighted by the questionnaires, MS was mainly due to bad dietary habits, particularly for the quality and to a very low level of physical activity (Table 1 and 2). The challenge of this intervention was to reverse their bad glucido-lipidic blood constants by modifying their lifestyle only, without any medication.

The mediterranean diet has been shown to exert a favourable benefit/hazard ratio to reduce the cardiovascular morbi-mortality associated with MS [19]. Adding endurance exercise training to a dietary weight-reduction program further improves parameters of MS and body composition [20-22].

The reduction in the prevalence of MS obtained using this natural method in our study is similar, even better, to those using medications like rimonabant [23] (anorexigenic) or methformin [24] (antihyperglycaemic), in agreement with the conclusion of the "Diabetes Prevention Program" [24] without risks of adverse effects, particularly psychic disturbances [25].

Globally, all the parameters of the MS were improved: weight, waist circumference, total and central fat weight were diminished at D20 and remained stable till M6 (Table 3). Systolic blood pressure followed the same evolution.

Although we calculated a caloric deficit of 458 kcal/d at M6, the results recorded in Table 3 show that body weight remained stable from M3 to M6; This may be due to an under-statement of DEI by the patients together with an over-statement of DEE, but another explanation is possible: it was shown by Apfelbaum that a reduction of the energy intake with a balanced protein intake reduced the BMR by 20%, while the active tissue mass remained constant [26]. Such a 20% reduction in BMR will account for 325 kcal decrease of daily allowance in our group. Consequently, a reduction in DEI taking into account a recalculation of BMR would have been useful.

Glucidic metabolism was significantly improved by the cure. At D0, the patient were not hyperglycaemic but showed a tendency to insulin insensitivity (high insulinemia) which was reversed at D20 and remained stable till M3 (Table 4); however insulinemia showed a slight tendency to rise between M3 and M6.

This index of the MS was then significantly improved by the intervention as previously reported in young people [27].

Blood triglycerides, total and LDL-cholesterol decreased at D20 and didn't vary after; conversely, HDL Chol was unchanged at D20 but showed an increase between M3 and M6; this improvement must probably

be considered in account of the long term increase of the physical activity index (Table 3) [28].

The adipokines which levels are generally correlated, positively for leptin and negatively for adiponectin with the fat mass [27], didn't change significantly, although a significant reduction of fat mass in the subjects of this study.

Parameters of MS were improved without changes in chronic systemic inflammation (Table 4), as was reported in other studies [29,30]. In fact, basal values at D0, even high, were not out of the normal limits for these markers. The pro-inflammatory factor CRP only showed an improvement from D0 to M3 and M6, corresponding to a cardiovascular risk [31] and MS [32] decreases.

Conclusion

Globally, the efficacy of therapeutic lifestyle modifications with education and counselling to exercise and diet was demonstrated, as previously reported [33]. In our study, the three weeks residential program allowed a rapid improvement in parameters of the MS, since 4 subjects only among 14 still presented the MS; after returning home, although advices have been given along the 6 months follow-up period, the MS criterions didn't continue to progress, they remained stable only.

This is an important issue because only long-term changes in lifestyle can reduce morbi-mortality of MS. In the literature, several behavioural techniques have been used to improve patients' adherence [34]. Future studies should investigate the way of improving long-term compliance in the treatment of MS, in particular the best duration of a residential program on a larger population for allowing new lifestyle habits.

Acknowledgements

This work was supported by the Laboratory of Exercise Biology of the University of Clermont-Ferrand (fr), EA 3533, and by the thermal baths of Chatel-Guyon.

Author details

¹Clermont University Blaise Pascal, BAPS, EA 3533, BP 10448, F 63000 Clermont-Ferrand, France. ²Geriatrics department, Faculty of medicine, F 63000 Clermont-Ferrand, France. ³Occupational medicine, Faculty of medicine, F 63000 Clermont-Ferrand, France. ⁴General practitioner, thermal baths, F 63140 Châtel-Guyon, France.

Authors' contributions

FD has participated as PhD student and main investigator. BL, DC and GL contributed to the conception of the protocol, data analysis and manuscript drafting. RC and ED had responsibilities in daily diet and physical activity management. GL has revised and given final approval of the manuscript. All authors read and approved the submitted manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 9 November 2010 Accepted: 31 December 2010
Published: 31 December 2010

References

- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983, **67**(5):968-77.
- Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, Kahn SE: The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes* 2003, **52**(1):172-9.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kum-pusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002, **288**(21):2709-16.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002, **287**(3):356-9.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005, **366**(9491):1059-62.
- Bassand JP: Managing cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome. *Clin Cornerstone* 2006, **8**(Suppl.1):S7-14.
- Lesourd B, Ziegler F, Aussel C: Nutrition in the elderly: importance and traps of biological investigations. *Ann Biol Clin (Paris)* 2001, **59**(4):445-52.
- Hristova M, Aloe L: Metabolic syndrome: neurotrophic hypothesis. *Med Hypotheses* 2006, **66**(3):545.
- Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS: Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83**(3):847-50.
- Tsigos C, Kyrrou I, Chala E, Tsapagos P, Stavridis JC, Raptis SA, Katsilambros N: Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. *Metabolism* 1999, **48**(10):1332-5.
- Calabro P, Yeh ET: Intra-abdominal adiposity, inflammation, and cardiovascular risk: new insight into global cardiometabolic risk. *Curr Hypertens Rep* 2008, **10**(1):32-38.
- Mekawar K, Venkatraman JT, Awad AB, Pendergast DR: Effect of dietary fat intake and exercise on inflammatory mediators of the immune system in sedentary men and women. *J Am Coll Nutr* 2004, **23**(4):331-40.
- Rokling-Andersen MH, Reseland JE, Veierød MB, Anderssen SA, Jacobs DR, Urdal P, Jansson JO, Drevon CA: Effects of long-term exercise and diet intervention on plasma adipokine concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007, **86**(5):1293-301.
- Black AE, Coward WA, Cole TJ, Prentice AM: Human energy expenditure in affluent societies: an analysis of 574 doubly-labelled water measurements. *Eur J Clin Nutr* 1996, **50**(2):72-92.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Montoye HJ, Sallis JF, Paffenbarger RS: Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993, **25**(1):71-80.
- Pannemans DL, Westerterp KR: Energy expenditure, physical activity and basal metabolic rate of elderly subjects. *Br J Nutr* 1995, **73**(4):571-81.
- Kamel EG, McNeill G, Van Wijk MC: Usefulness of anthropometry and DXA in predicting intra-abdominal fat in obese men and women. *Obes Res* 2000, **8**(1):36-42.
- Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976, **16**(1):31-41.
- Esposito K, Ciotola M, Giugliano D: Mediterranean diet and the metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res* 2007, **51**(10):1268-74.
- Deibert P, König D, Vitolins MZ, Landmann U, Frey I, Zahradnik HP, Berg A: Effect of a weight loss intervention on anthropometric measures and metabolic risk factors in pre-versus postmenopausal women. *Nutr J* 2007, **6**:31.
- Dubnov-Raz G, Pines A, Berry EM: Diet and lifestyle in managing postmenopausal obesity. *Climacteric* 2007, **10**(Suppl 2):38-41.
- Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Matsuo T, Tanaka K: Effects of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction. *Obesity* 2007, **15**(10):2478-84.
- Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, RIO-Diabetes Study Group: Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006, **368**(9548):1660-72.
- Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM: Ten year follow-up of diabetes incidence and weight-loss in the Diabetes Prevention Program Study outcome. *Lancet* 2009, **374**(9702):1677-86.
- Van Gaal L, Pi-Sunyer X, Després JP, McCarthy C, Scheen A: Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the Rimonabant in Obesity (RIO) program. *Diabetes Care* 2008, **31**(Suppl 2):8229-40.
- Brigant L: La diminution de la consommation "basale" d'oxygène sous l'effet d'une restriction calorique chez des sujets en bilan d'azote équilibré. *Rev Fr Etud Clin Biol* 1969, **14**(4):361-372.
- Ben Ounis O, Eloumi m, Ben Cheikh I, Amri M, Lac G, Tabka Z: Effects of two-month physical-endurance and diet-restriction programmes on lipid profiles and insulin resistance in obese adolescent boys. *Diabetes Metab* 2008, **34**(6):595-600.
- Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD: Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 1998, **339**(1):12-20.
- Rector RS, Warner SO, Liu Y, Hinton PS, Sun GY, Cox RH, Stump CS, Laughlin MH, Dellsperger KC, Thomas TR: Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007, **293**(2):E500-6.
- Roberts CK, Won D, Pruthi S, Kurtovic S, Sindhu RK, Vaziri ND, Barnard RJ: Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol* 2006, **101**(6):1657-65.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N: C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003, **107**(3):391-7.
- Okosun IS: Metabolic Syndrome and C-Reactive protein in American adults: The impact of abdominal obesity. *Metab Syndr Relat Disord* 2008, **6**(4):289-97.
- Oh EG, Hyun SS, Kim SH, Bang SY, Chu SH, Jeon JY, Kang MS: A randomized controlled trial of therapeutic lifestyle modification in rural women with metabolic syndrome: a pilot study. *Metabolism* 2008, **57**(2):255-61.
- Fappa E, Yannakoulia M, Pitsavos C, Skoumas I, Valourdou S, Stefanadis C: Lifestyle intervention in the management of metabolic syndrome: could we improve adherence issues? *Nutrition* 2008, **24**(3):286-91.

doi:10.1186/1476-511X-9-148

Cite this article as: Dutheil et al.: Blood lipids and adipokines concentrations during a 6-month nutritional and physical activity intervention for metabolic syndrome treatment. *Lipids in Health and Disease* 2010 **9**:148.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

Conclusion

Cette première étude démontre la faisabilité d'un programme résidentiel de 3 semaines sur un groupe de 14 patients âgés de 50 à 70 ans et souffrant de SMet, avec un suivi à domicile de 6 mois.

L'efficacité des interventions thérapeutiques de modifications du style de vie par l'AP et des régimes alimentaires est démontrée. Dans notre étude, le programme résidentiel de trois semaines de cure a permis une amélioration rapide des paramètres du SMet. Seuls 4 patients sur les 14 ont encore les critères du SMet à la fin de l'étude, après 6 mois de suivi à domicile. Globalement, l'amélioration observée s'est surtout produite pendant la cure. Puis les paramètres sont restés stables, sans amélioration ni dégradation. Il s'agit d'un point important car seuls les changements à long terme du mode de vie peuvent réduire la morbi-mortalité du SMet.

Un programme résidentiel initial semble donc pertinent. Les cours de nutrition, de cuisine, sur le SMet ou sur l'AP ont permis de donner aux patients les clés nécessaires pour être autonomes une fois la cure terminée. La cure a également permis d'amener progressivement les patients à l'intensité d'AP souhaitée.

Le succès de cette étude pilote a permis d'envisager une étude randomisée de grande envergure concernant la meilleure modalité d'entraînement (étude 3), et d'obtenir les données nécessaires au calcul du nombre de sujets nécessaires pour l'étude 3.

Cette étude pilote a également laissé entrevoir un ajustement possible de l'apport protéique (étude 2) puisque nous avons constaté que les patients qui avaient le plus faible apport protéique présentaient une hypoalbuminémie au cours du suivi.

Etude 2: Le traitement du syndrome métabolique par l'activité physique et une diète restrictive nécessite un apport protéique optimal – un essai randomisé contrôlé

Cette étude a donné lieu à la soumission d'un article original:

Dutheil F, Lac G, Courteix D, Doré E, Chapier R, Roszyk L, Sapin V, Lesourd B. Treatment of Metabolic syndrome by combination of physical activity and diet needs an optimal protein intake: a randomized controlled trial. *Nutrition Journal*. Accepté le 05 septembre 2012. Impact factor **2.48**.



Introduction

La stratégie la plus efficace pour lutter contre le SMet chez des patients obèses est une réduction de l'apport calorique et une augmentation de l'AP. Ces programmes visent principalement à réduire la surcharge pondérale mais le défi est de diminuer le TAV sans affecter la masse maigre, en particulier chez les seniors qui ont une perte naturelle progressive de masse musculaire et de force,¹⁴⁸ même chez ceux qui sont sains et physiquement actifs.¹⁴⁹ De plus, la récupération de la masse musculaire après un état catabolique s'altère avec l'âge.^{150,151} Les apports recommandés en protéines pour les seniors ont été récemment augmentés à 1.0–1.3 g/kg/jour.¹⁵² L'AP et un apport suffisant en protéines sont primordiaux pour maintenir la masse musculaire. L'AP augmente les besoins en protéines à n'importe quel âge,^{153,154} y compris chez les personnes âgées.^{155,156} Cependant, un apport protéique excessif n'est pas souhaitable car il augmente le travail des reins¹⁵⁷ et les produits de dégradation du métabolisme des protéines (urée et acide urique). De plus, l'insuffisance rénale due à l'âge est fréquente,¹⁵⁸ en particulier chez des patients hypertendus¹⁵⁹ et dyslipidémiques,¹⁶⁰ ce qui est souvent le cas des patients avec un SMet. Un apport protéique excessif pourrait aussi augmenter la consommation de protéines animales liées à une mortalité accrue.¹²⁸ La problématique est donc de ne donner ni trop, ni trop peu de protéines pour préserver la masse musculaire sans être nocif.

Il n'y a pas de consensus sur l'apport protéique approprié chez des patients qui cumulent 4 facteurs d'augmentation du besoin protéique: 1) l'âge – 50 à 70 ans dans cette étude 2) l'inflammation chronique de bas grade du SMet 3) la restriction calorique 4) l'AP.

L'objectif était d'évaluer l'apport protéique nécessaire dans cette population suivi 6 mois après 3 semaines d'institutionnalisation en cure. Peu d'outils sont pertinents pour évaluer un apport protéique approprié. La masse musculaire est un marqueur trop tardif. Le bilan azoté est le « gold standard » mais est difficile à réaliser. Un large consensus propose d'évaluer l'état nutritionnel par l'albuminémie, qui apprécie un équilibre protéique à long terme, étroitement liée à la morbidité.^{213,214} L'albuminémie semble être l'indice le plus pratique et a été choisie pour cette étude.

Article 2

Treatment of Metabolic syndrome by combination of physical activity and diet needs an optimal protein intake: a randomized controlled trial

Frédéric Dutheil^{1,2,3*}, Gérard Lac¹, Daniel Courteix¹, Eric Doré¹, Robert Chapier¹, Laurence Roszyk⁵, Vincent Sapin⁵, Bruno Lesourd^{1,4}

¹ Clermont University, Blaise Pascal University, Laboratory of Metabolic Adaptations to Exercise in Physiological and Pathological conditions (AME2P, EA3533), BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand, France.

² Sport Medicine and Functional Explorations, University Hospital (CHU) G. Montpied, F-63000 Clermont-Ferrand, France

³ Occupational Medicine, Faculty of Medicine, F-63000 Clermont-Ferrand, France

⁴ Geriatrics departments, Faculty of Medicine, F-63000 Clermont-Ferrand, France

⁵ Biochemistry, University Hospital (CHU) G. Montpied, F-63000 Clermont-Ferrand

* correspondence: fred_dutheil@yahoo.fr

running head: protein intake in metabolic syndrome treatment

Abstract

Background: The recommended dietary allowance (RDA) for protein intake has been set at 1.0-1.3 g/kg/day for senior. To date, no consensus exists on the lower threshold intake (LTI = RDA/1.3) for the protein intake (PI) needed in senior patients ongoing both combined caloric restriction and physical activity treatment for metabolic syndrome. Considering that age, caloric restriction and exercise are three increasing factors of protein need, this study was dedicated to determine the minimal PI in this situation, through the determination of albuminemia that is the blood marker of protein homeostasis.

Methods: Twenty eight subjects (19 M, 9 F, 61.8 ± 6.5 years, BMI 33.4 ± 4.1 kg/m²) with metabolic syndrome completed a three-week residential programme (Day 0 to Day 21) controlled for nutrition (energy balance of -500 kcal/day) and physical activity (3.5 hours/day). Patients were randomly assigned in two groups: Normal-PI (NPI: 1.0 g/kg/day) and High-PI (HPI: 1.2 g/kg/day). Then, patients returned home and were followed for six months. Albuminemia was measured at D0, D21, D90 and D180.

Results: At baseline, PI was spontaneously 1.0 g/kg/day for both groups. Albuminemia was 40.6 g/l for NPI and 40.8 g/l for HPI. A marginal protein under-nutrition appeared in NPI with a decreased albuminemia at D90 below 35 g/l (34.3 versus 41.5 g/l for HPI, $p < 0.05$), whereas albuminemia remained stable in HPI.

Conclusion: During the treatment based on restricted diet and exercise in senior people with metabolic syndrome, the lower threshold intake for protein must be set at 1.2 g/kg/day to maintain blood protein homeostasis.

Keywords: Protein Intake, Physical Activity, Metabolic Syndrome, Albuminemia.

Introduction

The International Diabetes Federation (IDF) defines the metabolic syndrome (MS) as the co-occurrence of any three of the five following abnormalities: abdominal obesity (waist circumference > 94 cm in men and > 80 in women), dyslipidemia (triglyceridemia > 1.5 mmol/l, HDL cholesterol < 0.4 g/l in men and < 0.5 g/l in women), blood pressure (BP) > 130/85 and/or medical treatment, and fasting glycemia > 5.55 mmol/l and/or medical treatment [1]. MS is associated with an increased risk of cardiovascular diseases [2] and prevalence of type 2 diabetes [3]. In developed countries, its increasing prevalence is mainly linked to obesity and age [4].

The most efficient strategy to counteract MS is a significant reduction in caloric intake associated with an increase in physical activity (PA). Such programmes aim primarily to reduce overweight, the most visible manifestation of MS, but the challenge is to reduce the fat mass without affecting lean body mass, especially in senior, for whom a progressive loss of muscle mass and strength is a natural phenomenon [5], even in those who are healthy and physically active [6]. In addition, the recovery of skeletal muscle mass in ageing people is impaired after a catabolic state [7,8]. Physical exercise and an adequate protein intake are of prime importance in preventing muscle loss. However, there is no consensus on the adequate level of protein intake in the case of senior patients undergoing a combined treatment of caloric restriction and physical activity (PA) for MS. In these patients, age, exercise and energy restriction increase protein requirement.

The recommended dietary protein allowance (RDA) for the general population has been set at 0.8 g/kg/day [9,10]. RDA is defined as the average daily dietary intake level that is sufficient to meet the nutrient requirements of nearly all healthy individuals. RDA corresponds to the mean lower threshold intake (LTI) of a panel of healthy people plus two standard deviations, including 97.5 % of the population, and is calculated as 1.3 LTI day [9].

Some guidelines recommend increasing RDA to 1.0–1.3 g/kg/day in senior [11].

PA increases the need for proteins whatever the age of the subject [9,12,13], and this specificity must be taken into account in senior people [14,15].

Total energy intake has a protein sparing effect [16-18]. Conversely insufficient energy intake will increase the protein needed to compensate for the energy deficit. As skeletal muscle is the main storage site of body proteins and amino acids, this will lead to an undesirable reduction of muscle mass [19]. Excessive protein intake is of no value, in particular because it will over-exert the kidney [20] and increase the end products of protein metabolism (urea and uric acid). It will also increase the intake of undesirable saturated fatty acids via proteins of animal origin [21]. The precautionary principle is to bear this factor in mind in senior patients, since age-related renal insufficiency is common [22], especially in people with elevated BP [23] and/or dyslipidemia [24], which is often the case in subjects with MS.

The challenge for the prescriber is to give neither too much nor too little protein, in order to preserve the muscle mass without inducing harmful effects on the kidney in older subjects with MS.

Our aim in the present study was to assess the minimal need for proteins in a population of senior MS subjects. There are a limited number of tools to assess the appropriate level of protein intake. One way is to control preservation of muscle mass over a long period, but this can only be done in animal studies for ethical reasons. Nitrogen balance studies are probably the gold standard, but they are rather cumbersome to perform. Monitoring the levels of albumin, the blood marker of protein metabolism homeostasis, seems to be the most convenient index and was chosen for this study. Moreover, albumin levels are closely linked to morbidity, and represent a large consensus to assess nutritional status [25,26]. We decided to determine protein LTI by recording albumin levels in older subjects with MS participating in a weight reduction programme including exercise and energy restriction. The programme

comprised two parts: a three-week residential programme during which subjects stayed in a medical establishment on a controlled diet with regular PA, and a six-month follow-up at home.

Subjects and Methods

Participants

We needed to recruit between 25 and 30 volunteers, of both sexes, aged from 50 to 70 years, presenting the characteristics of the MS as defined by the IDF criteria in 2005 [1]. Potential participants underwent a comprehensive medical screening procedure. Volunteers were eligible for inclusion in the study if they had a sedentary lifestyle, and stable body weight over the previous year (i.e., had not fluctuated more than 2 kg), and if their medical treatment had remained the same during the 6 months before recruitment. Major criteria for exclusion were the presence of cardiovascular, hepatic, renal or endocrine diseases, the use of medications that affect body weight, restricted diet in the past year, insufficient motivation as assessed by interview, and inability to complete a maximal exercise tolerance test (VO₂max).

Of the 33 participants with MS recruited by their general practitioner, 4 were unable to complete a maximal exercise tolerance test (VO₂max) and 1 had a pathological response. Twenty eight volunteers, 19 men, 9 women, aged 61.8±6.5 years, were included. All were Caucasians. They were randomly assigned to two groups of different PI, normal and high. They all completed the study (figure 2).

The study was approved by the local “Committee for the Protection of the Person for Research in Biology” (CPPRB). All participants gave written informed consent. They were informed that the study would be comparing diets with two different protein intakes and that they would be assigned a diet at random. Random assignments to one of two different protein intake groups were computer-generated after subjects were considered eligible to take part.

Study Outcomes

The primary outcome was the change from baseline in albumin levels. Secondary outcomes included other markers of protein intake such as body composition, in particular lean mass, creatinine levels, renal clearance and pro-inflammatory factors such as C-Reactive Protein (CRP) and orosomucoid.

Study Design

In this 26-week study, participants were randomly assigned, with stratification according to sex and weight, to one of two groups: a normal PI group (NPI) with intake of 1.0 g/kg/d and a high PI group (HPI) with 1.2 g/kg/d.

The study design is shown in Figure 1. The study comprised three chronological stages: Day 0 (D0), a 3-week residential programme (Day 0 to Day 21) and at-home follow up (D20 to D180). Clinical, biological and body composition parameters were measured at D0, D20, D90 and D180.

At D0: basal metabolic rate (BMR) was calculated by the equations of Black [27]: $BMR = 0.963 \cdot \text{weight}^{0.48} \cdot \text{height}^{0.50} \cdot \text{age}^{-0.13}$ for women, $BMR = 1.083 \cdot \text{weight}^{0.48} \cdot \text{height}^{0.50} \cdot \text{age}^{-0.13}$ for men. Anthropometrical and clinical values (weight, size height, BMI, waist circumference, blood pressure), body composition and biological parameters were measured. Before commencing the study, patients completed questionnaires concerning their food intake and PA over the previous week. Daily energy intake (DEI) and daily energy expenditure (DEE) were estimated from the self reported questionnaires. The food intake questionnaires identified possible deficiencies.

During the three-week residential programme: the subjects carried out daily individually adapted physical activities with a coach: walking (2 hours), aquagym (1 h, 3 times/week), keep fit activity (1 h, 3 times/week). Exercise intensity was fixed between 40 and 60% of the heart rate reserve (maximum theoretical heart rate – resting heart rate), by a heart rate

recorder (Polar 4000). They followed the same programme between both groups six days a week. On the 7th day they only walked. Daily throughout the residential program, the patients received both standard and personalized balanced meals drawn up by dietitians. Their total daily food intake was calculated in order to reach a negative energy balance ($EB = DEE - DEI$) of 500 kcal/day. They also attended lectures on the MS, nutrition physiology, cooking and physical-activity. The aim of this educational support was to make them aware of the lifestyle they would need to adopt in order to maintain the beneficial effects of the regimen followed.

From D20 to D180: the subjects returned home and were left in charge of managing the programme by themselves. They were asked to carry out the same training program and the same diet. Thereafter, PA sessions were organized once a week (keep fit activity or aquagym) to maintain compliance with the programme. They completed a questionnaire twice a month on their PA and eating habits. A dietitian and a physical coach could be contacted if they had any queries.

Methods

Clinical follow up was performed by a physician and psychological follow-up to verify the treatment acceptance was assessed by a psychologist. Daily energy intake (DEI) and physical activity index were based on questionnaires before and after the residential programme (three-day food intake and PA recorded once every 15 days). DEE was quantified by recording the time and intensity of each PA and the physical activity index ($PAI = DEE/BMR$) was calculated [28]. Each day during the residential programme, the patients received both standard and personalized balanced meals drawn up by dietitians. The aim was to restore macronutrient balance: 30 to 35% lipids, 15 to 20% proteins and carbohydrates for the rest. The PI difference of 0.2 g/kg/d between NPI and HPI represented, for a mean weight of 80 kg, about 16 g/d of protein per participant, a difference of 64 kcal/day. This difference was

compensated for by the addition of the same quantity of carbohydrates for the NPI group. In both groups, daily PA was programmed for each subject to obtain a PAI equal to 1.4 [28,29].

Biometry and Anthropometry

All subjects underwent medical examinations. Body height was measured with a stadiometer, BMI was calculated as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. Waist circumference and BP were recorded. Body composition was assessed by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) (Hologic QDR Delphi series; Waltham, USA). The in vivo coefficients of variation were 4.2 and 0.48% for fat and lean mass, respectively. Central fat, (as a surrogate for visceral fat), was assessed by DXA, which measured the % fat in a rectangle from the upper edge of the second lumbar vertebra to the lower edge of the fourth lumbar vertebra. The vertical sides of this area were the continuation of the lateral sides of the rib cage [30]. All measurements for a given parameter were made by the same investigator.

Biochemical Measurements

Fasting blood samples were taken between 6.30 and 7.30 a.m., aliquoted and stored at -80°C until analyses. Basic biological examinations (glucose, lipid, creatinine, CRP and orosomucoid levels) were performed in the biochemistry laboratory of the University Hospital. Renal clearance was assessed by Cockcroft's formula [31].

Statistical Analysis

Gaussian distribution of the data was tested by the Kolmogorov-Smirnov test. Data are presented as means \pm standard error (SE). Significance was accepted at the $p < 0.05$ level. Statistical procedures were performed by SPSS Advanced Statistics software version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Using the method described by Howell [32], we calculated the number of subjects needed for a significant change in albumin levels between groups (based upon preliminary data). The

minimum number was 10 participants per group for a $p < 0.05$ and a type II error of 10 %. Under these conditions the statistical power was 90%.

Baseline characteristics were compared by analysis of variance or Fisher's exact test. Longitudinal changes between groups were tested with the use of mixed-model repeated-measures analysis of variance, with adjustment for baseline values and sex. The primary focus of the analyses was the 3-month change in albumin levels in the two groups.

In the event of interaction between the repeated measurements (time effect) and the main factor (group of protein intake), the changes within a group were analyzed either by a Newman-Keuls post-hoc test for normally distributed data, or a nonparametric Wilcoxon test for non-normally distributed data.

Relationships between energy balance, physical activity and other data were assessed either by Pearson correlation or by multiple regression analysis.

Results

Descriptive Characteristic of Participants at Baseline

The descriptive characteristics of volunteers before the residential programme are presented in Table 1. There was no difference at baseline between groups. Usual food intake as indicated on questionnaires revealed that all patients of both groups had high lipid and low carbohydrate consumption, with a high ratio of high/low glycemic index (Table 1). Mean cholesterol consumption was 341 ± 97 mg/d. The mean DEE before the residential programme was 1983 ± 228 kcal/day corresponding to a low PAI of 1.22 ± 0.09 .

Descriptive Characteristics During the Residential Programme

Intervention: Food intake over the six months is presented in Table 2, and energy balance and PAI in Table 3. DEI decreased and DEE increased during the residential programme, both significantly, resulting in a negative balance. The PAI was set at 1.4 ± 0.1 . Macronutrient

distribution improved: lipid intake was lower and that of carbohydrates and proteins higher. There were reduced amounts of saturated fatty acids and cholesterol (Table 2).

General effects for both groups (Table 3): At the end of the residential programme, the combination of diet and PA had significantly reduced body weight, BMI, waist circumference and systolic BP. Fifty seven percent of weight loss was in fat mass, with a significant decrease in central fat. The rates of HDL remained stable and triglyceride levels had an overall tendency to decrease ($p < 0.1$). Other blood lipid parameters decreased significantly at D20 and then returned to baseline levels. Creatinine levels and creatinine clearance, as assessed by Cockcroft's formula remained stable.

Following the residential programme, dietary recommendations were given every 15 days to maintain a negative energy balance. The patients gradually went back to their former eating habits with increased lipid intake and a reduction in carbohydrates. Weight loss and central fat loss continued, as did the reduction in BMI and waist circumference, with no significant difference between groups.

Main Judgment Criteria

At D20, there was no significant change in albumin levels in either group. Following the residential programme, the levels decreased in NPI group at D90 and D180, to reach the threshold value of 35 g/l considered as a marker of a protein deficiency. Albumin levels in the HPI group remained stable throughout the experimental period.

Secondary Judgment Criteria

In both groups, creatinine levels and creatinine clearance remained stable at all times, as did CRP and orosomucoid.

Discussion

Our study shows that when PA and nutritional habits are modified by a healthier lifestyle, there is a significant improvement in MS criteria (Table 3). When subjects entered the study, protein intake was about 0.9 g/kg/d, the level currently considered as adequate for the senior [10] and albumin levels were normal (Table 3, Figure 3). As the exercise regimen and the reduced caloric intake of the programme were expected to increase the protein LTI, we set protein intake at 1 g/kg/d for NPI and at 1.2 g/kg/d for HPI.

We measured albumin levels at the beginning of the study (D0) and at D20, D90 and D180 in the two groups of MS patients older than 50 years. There was no change in the levels in the HPI group, while in the NPI group, they were lower at D90. This significant decrease would probably indicate a too low protein intake in the NPI group, given the new conditions of PA and overall caloric intake [9,12-14]. In contrast, the PI set at 1.2 g/kg/d kept albumin levels steady. The fall in level was observed at D90 only and not at D20, probably due to its long half-life of 20 days.

A catabolic phase may occur in the event of increased inflammatory status [33]. In the present study, we monitored this status by assaying CRP, which remained stable with normal levels in both groups (Table 3). Likewise, altered renal function may be the cause of hypoalbuminemia. This was not the case in our patients, as assessed by normal and stable renal Cockcroft clearance (Table 3). Moreover, high protein intake is now considered to be only a weak risk for renal function in healthy senior individuals [34]. Finally, all patients were free of medications which may influence albumin levels.

Consequently, our study shows that LTI (and not RDA) for protein must be set at 1.2 g/kg/d when physical activity together with reduced caloric intake are prescribed to patients suffering from MS. This result agrees with the findings of Lucas & Heiss [15], who proposed a RDA of 1-1.3 g/kg/d for older adults (>50 years old) engaged in physical training corresponding to a

LTI of 0.8 to 1.0 g/kg/day. The addition of caloric restriction, as in this study, increases LTI for protein to 1.2g/kg/d.

Such a level of protein intake may appear high for people consuming light meals. For an individual weighing 80kg, it represents 100g/day of protein dry weight, that is to say 500g of crude protein. Dietary animal protein is the primary source of high biological value protein [35]. If fifty percent of protein intake is from animal origin, this corresponds to 250g meat or fish per day, since eggs and cheese are drastically reduced or even suppressed on account of their high lipid content. We may also consider that 100g protein represent 400kcal. If the total caloric intake is set at 2000kcal, proteins will represent 20% of intake.

Conclusion

This study is a contribution to the quantification of the optimal protein lower threshold intake for individuals suffering from metabolic syndrome entering a programme of weight reduction with controlled diet and exercise. This is an important issue because insufficient protein intake could be detrimental when physical activity is added to a restricted diet. Our study suggests protein intake should be 1.2g/kg/d in senior people suffering from metabolic syndrome and taking part in a weight loss programme.

Acknowledgements and Funding

This work was supported by PRES Université Blaise Pascal – Clermont II – Laboratory AME2P Metabolic Adaptations to Exercise in Physiological and Pathological conditions and by the thermal baths of Chatel-Guyon.

The study was funded by the Heart and Diseases Foundation (Fondation Coeur et Artères) 59200 Loos, France ; www.fondacoeur.com.

Our thanks to Jeffrey Watts for help with manuscript English proof reading.

Authors' contributions

FD has participated as PhD student and main investigator. BL, DC and GL contributed to the conception of the protocol, data analysis and manuscript drafting. LR and VS measured all biologic data. RC had responsibilities in daily diet. ED managed physical activity. GL has revised and given final approval of the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: **IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome: a new worldwide definition.** *Lancet* 2005, **366**:1059-62.
2. Bassand JP: **Managing cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome.** *Clin Cornerstone* 2006, **8**:S7-14.
3. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA: **Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study.** *Am J Epidemiol* 2002, **156**:1070-7.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: **Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey.** *JAMA* 2002, **287**:356-9.
5. Rosenberg IH: **Sarcopenia. Origins and clinical relevance.** *J Nutr* 1997, **127**:990S-1.
6. Hughes VA, Frontera WR, Wood M, Evans WJ, Dallal GE, Roubenoff R, Fiatarone Singh MA: **Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity, and health.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001, **56**:B209-17.
7. Guillet C, Prod'homme M, Balage M, Gachon P, Giraudet C, Morin L, Grizard J, Boirie Y: **Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans.** *FASEB J* 2004, **18**:1586-7.
8. Hébuterne X, Broussard JF, Rampal P: **Acute renutrition by cyclic enteral nutrition in elderly and younger patients.** *JAMA* 1995, **273**:638-43.
9. Martin A: **Apports Nutritionnels Conseillés pour la population française. 3^e édition** Paris. Tec & Doc Lavoisier 2000.

10. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. **Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids.** *J Am Diet Assoc* 2002, **102**:162-30.
11. Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, Volpi E, Wolfe RR: **Role of dietary protein in the sarcopenia of aging.** *Am J Clin Nutr* 2008, **87**:1562S–6S.
12. **American College of Sports Medicine; American Dietetic Association; Dietitians of Canada. Joint Position Statement: nutrition and athletic performance.** *Med Sci Sports Exerc* 2000, **32**:2130-45.
13. Zello GA: **Dietary reference intakes for the macronutrients and energy: considerations for physical activity.** *Appl Physiol Nutr Metab.* 2006, **31**:74-9.
14. Evans WJ: **Protein nutrition, exercise and aging.** *J Am Coll Nutr.* 2004, **23**:601S–609S.
15. Lucas M, Heiss CJ: **Protein needs of older adults engaged in resistance training: a review.** *J Aging Phys Act.* 2005, **13**:223–236.
16. Fuller MF, Crofts RM: **The protein-sparing effect of carbohydrate. 1. Nitrogen retention of growing pigs in relation to diet.** *Physiol Rev* 1951, **31**:449-88.
17. Munro HN: **Carbohydrate and fat as factors in protein utilization and metabolism.** *Br J Nutr* 1977, **38**:479-88.
18. Pellet PL, Young VR: **The effects of different levels of energy intake on protein metabolism and of different levels of protein intake on energy metabolism: a statistical evaluation from the published literature.** In: *Scrimshaw NS, Schürch B (ed) Protein energy interactions. IDECG, Waterville valley, NH, 1991, p81.*
19. Fry CS, Rasmussen BB: **Skeletal Muscle Protein Balance and Metabolism in the Elderly.** *Curr Aging Sci* 2011, **29**.
20. Fouque D, Guebre-Egziabher F: **Do low-protein diets work in chronic kidney disease patients?** *Semin Nephrol* 2009, **29**:30-8.

21. Larosa JC, Fry AG, Muesing R, Rosing DR: **Effects of high-protein, low-carbohydrate dieting on plasma lipoproteins and body weight.** *J Am Diet Assoc* 1980, **77**:264-70.
22. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW: **Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age.** *J Am Geriatr Soc* 1984; **33**:278-285.
23. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW: **Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age.** *Kidney Int* 1984, **26**:861-8.
24. Kasiske BL: **Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney.** *Kidney Int* 1987, **31**:1153-9.
25. Melchior JC: **[How to assess preoperative nutritional status?].** *Ann Fr Anesth Reanim* 1995, **14**:19-26.
26. Koretz RL: **Death, morbidity and economics are the only end points for trials.** *Proc Nutr Soc* 2005, **64**:277-84.
27. Black AE, Coward WA, Cole TJ, Prentice AM: **Human energy expenditure in affluent societies: an analysis of 574 doubly-labelled water measurements.** *Eur J Clin Nutr* 1996, **50**:72-92.
28. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Montoye HJ, Sallis JF, Paffenbarger RS: **Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities.** *Med Sci Sports Exerc* 1993, **25**:71-80.
29. Pannemans DL, Westerterp KR: **Energy expenditure, physical activity and basal metabolic rate of elderly subjects.** *Br J Nutr* 1995, **73**:571-81.
30. Kamel EG, McNeill G, Van Wijk MC: **Usefulness of anthropometry and DXA in predicting intra-abdominal fat in obese men and women.** *Obes Res* 2000, **8**:36-42.
31. Cockcroft DW, Gault MH: **Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.** *Nephron* 1976, **16**:31-41
32. Howell DC: **Statistical methods.** Paris: De Boek Université 1998.

33. Bonnefoy M, Laville M, Ecochard R, Jusot JF, Normand S, Maillot S, Lebreton B, Jauffret M: **Effects of branched amino acids supplementation in malnourished elderly with catabolic status.** *J Nutr Health Aging* 2010, **14**:579-84.
34. Millward DJ: **Optimal intakes of protein in the human diet.** *Proc Nutr Soc* 1999, **58**:403-13.
35. Chernoff R: **Protein and older adults.** *J Am Coll Nutr* 2004, **23**:627S-30.

Table 1 Baseline characteristics of participants*.*: Plus-minus values are means \pm SD.

Characteristic	Normal Protein Intake (n=14)	High Protein Intake (n=14)	Significance
Age – years	62.9 \pm 6.9	60.6 \pm 6.0	NS
Male (M): n (%)	10 (71)	9 (64)	NS
Female (F): n (%)	4 (29)	5 (36)	NS
Weight (kg) – M	90.4 \pm 8.7	96.3 \pm 4.1	NS
Weight (kg) – F	90.0 \pm 18.7	88.7 \pm 14.5	NS
BMI (kg/m ²)	32.1 \pm 4.2	35.2 \pm 4.2	NS
MS parameters			
BMI (kg/m ²)	32.1 \pm 4.2	35.2 \pm 4.2	NS
Waist circumference (cm) – M	106.5 \pm 7.7	104.3 \pm 18.5	NS
Waist circumference (cm) – F	101.5 \pm 5.8	100.6 \pm 9.2	NS
Blood Pressure (mmHg)	137/83 \pm 11/5	135/86 \pm 18/13	NS
Triglycerides (mmol/l)	1.68 \pm 1.15	1.88 \pm 0.55	NS
HDL (mmol/l)	1.44 \pm 0.42	1.06 \pm 0.33	NS
Glycemia (mmol/l)	6.15 \pm 1.86	5.13 \pm 0.68	NS
Use of medication: n (%)			
Antihypertensive agents	5 (36)	6 (29)	NS
Lipid lowering drugs	3 (21)	4 (29)	NS
Hypoglycemic drugs	3 (21)	5 (36)	NS
Basal Metabolic Rate	1626 \pm 178	1587 \pm 254	NS
Daily Energy Expenditure (kcal/d)	1983 \pm 229	1920 \pm 307	NS
Physical Activity Index	1.22 \pm 0.09	1.19 \pm 0.12	NS
Daily Energy Intake (kcal/d)	2073 \pm 556	1921 \pm 348	NS
Daily Energy Intake (kcal/kg/d)	23.8 \pm 6.5	21.2 \pm 4.9	NS
Percentage of each macronutrient in the food			
% Carbohydrates	39.2 \pm 5.5	40.5 \pm 6.0	NS
of high glycemic index carbohydrates	13.9 \pm 5.3	13.0 \pm 1.2	NS
% Lipids	44.5 \pm 4.7	41.9 \pm 4.4	NS
% Proteins	16.3 \pm 1.5	17.6 \pm 2.7	NS
Protein intake (g/kg/d)	0.91 \pm 0.26	0.90 \pm 0.22	NS

Table 2 Changes in food intakes: Percentage of each macronutrient (carbohydrates, lipids, proteins). All calculations were done on Bilnut program using CIQUAL (S.C.D.A. Nutrisoft, Le Hallier 37390 Cerelles, France).

* : $p < 0.05$ to compare the percentage change between D0 and D20, D90 and D180 in the two groups (High Protein Intake versus Normal Protein Intake) using the Bonferroni test.

† : $p < 0.05$ to compare the value at the follow-up time with the baseline value (D0) within each group, as calculated by mixed-model repeated-measures analysis of variance.

‡ : $p < 0.05$ to compare the value at the follow-up time with the end of the residential programme (D20) within each group, as calculated by mixed-model repeated-measures analysis of variance.

Variable	Groups	D0	D20	D90	D180
% Carbohydrates	NPI	39.2 ± 5.5	48.3 ± 2.5†	42.5 ± 4.6†	39.1 ± 3.4
	HPI	40.5 ± 6.0	47.3 ± 3.2†	41.6 ± 4.6	39.5 ± 4.0
% Lipids	NPI	44.5 ± 4.7	32.8 ± 2.1†	38.2 ± 4.7	41.7 ± 3.6
	HPI	41.9 ± 4.4	28.7 ± 3.4†	35.5 ± 5.2	38.1 ± 5.6
% Proteins	NPI	16.3 ± 1.5	18.9 ± 0.8	19.4 ± 0.19†	19.4 ± 1.3†
	HPI	17.6 ± 2.7	24.8 ± 1.6† [*]	23.0 ± 2.3† [*]	22.2 ± 2.2† [*]
Protein Intake (g/kg/d)	NPI	0.91 ± 0.26	0.95 ± 0.11	0.94 ± 0.19	0.96 ± 0.17
	HPI	0.90 ± 0.22	1.19 ± 0.13† [*]	1.10 ± 0.14†‡ [*]	1.09 ± 0.20†‡ [*]

Table 3 Changes in energy balance, physical activity index, MS parameters and body composition during the residential programme and follow-up for the two groups of protein intake (PI): Normal (NPI) and High (HPI) with respectively a PI at 1.0 g/kg/day and 1.2 g/kg/day.

* : $p < 0.05$ to compare the percentage change between D0 and D20, D90 and D180 in the two groups (High Protein Intake versus Normal Protein Intake) using the Bonferroni test.

† : $p < 0.05$ to compare the value at the follow-up time with the baseline value (D0) within each group, as calculated by mixed-model repeated-measures analysis of variance.

‡ : $p < 0.05$ to compare the value at the follow-up time with the end of the residential programme (D20) within each group, as calculated by mixed-model repeated-measures analysis of variance.

Variable	Groups	D0	D20	D90	D180
Body composition measured by DEXA :					
Weight (kg)	NPI	90.3±11.6	86.5±11.0†	84.4±11.1†‡	85.4±12.1†‡
	HPI	94.1±15.2	90.7±14.5†	87.1±13.6†‡	86.4±15.0†‡
BMI (kg/m ²)	NPI	32.1 ± 4.2	30.7 ± 3.8†	29.9 ± 3.5†‡	30.3 ± 3.7†‡
	HPI	35.2 ± 4.2	33.9 ± 4.1†	32.6 ± 4.3†‡	32.4 ± 4.7†‡
Lean (kg)	NPI	58.287±7.47	57.323±7.56†	56.488±7.89†	56.798±7.99†
	HPI	56.594±11.04	55.987±10.32	55.223±10.57†	55.137±10.47†
Total fat (kg)	NPI	29.542±9.75	26.737±9.38†	25.524±8.94†	26.213±9.580†
	HPI	35.229±8.25	32.474±7.72†	29.598±7.68†‡	29.068±9.18†‡
Visceral fat (kg)	NPI	3.277±1.24	2.839±1.22†	2.695±1.07†	2.527±1.01†‡
	HPI	3.295±0.88	2.916±0.79†	2.662±0.75†	2.445±0.71†‡
Fat percentage (%)	NPI	32.3±7.9	30.5±8.3†	29.9±8.2†	30.2±8.3†
	HPI	37.4±6.1	35.7±5.9†	34.0±6.6†	33.4±7.2†
Energy Balance (kcal/d)	NPI	+ 92 ± 521	-751 ± 147†	-521 ± 304†‡	-413 ± 304‡
	HPI	+ 34 ± 348	-635 ± 102†	-524 ± 83†‡	-444 ± 71‡
Physical Activity	NPI	1.22 ± 0.09	1.42 ± 0.07†	1.31 ± 1.97†‡	1.30 ± 0.07†‡
	HPI	1.19 ± 0.12	1.40 ± 0.09†	1.33 ± 1.82†‡	1.28 ± 0.04†‡
Metabolic Syndrome parameters :					
Waist circumference (cm)	NPI	105.1 ± 7.4	102.7 ± 7.9†‡	99.2 ± 6.3†‡	98.9 ± 7.4†‡
	HPI	101.6 ± 11.8	97.2 ± 9.6†‡	95.1 ± 9.9†‡	93.3 ± 9.1†‡
Blood Pressure (mmHg)	NPI	137/83±11/5	130†/80±13/5	129†/80±15/6	132/78±16/9

	HPI	135/86±19/13	128†/80±15/16	125†/85±16/18	127/82±20/16
Triglycerides (mmol/l)	NPI	1.68 ± 1.15	1.19 ± 0.34	1.17 ± 0.40	1.27 ± 0.61
	HPI	1.88 ± 0.55	1.37 ± 0.26	1.85 ± 0.21	1.86 ± 1.07
HDL (mmol/l)	NPI	1.44 ± 0.42	1.49 ± 0.31	1.31 ± 0.31‡	1.58 ± 0.46
	HPI	1.06 ± 0.33	1.02 ± 0.29	1.13 ± 0.33	1.14 ± 0.25
Glycemia (mmol/l)	NPI	6.15 ± 1.86	6.26 ± 1.76	5.7 ± 1.97‡	6.28 ± 2.34
	HPI	5.13 ± 0.68	4.54 ± 0.54†	4.98 ± 0.79	4.92 ± 0.50
Other Lipid parameters:					
Total cholesterol (mmol/l)	NPI	6.08 ± 1.46	5.07 ± 0.95†	5.13 ± 1.25†	5.56 ± 0.89
	HPI	5.79 ± 1.07	4.65 ± 1.09†	6.18 ± 1.60	6.19 ± 1.08
LDL (mmol/l)	NPI	3.79 ± 1.21	3.05 ± 0.87†	3.47 ± 1.25	3.43 ± 0.95
	HPI	3.89 ± 1.01	2.99 ± 0.99†	4.21 ± 1.34	4.25 ± 0.97
Albumin levels (g/l)	NPI	40.6±3.3	40.3±3.1	34.3±1.8†‡	35.3±2.2†‡
	HPI	40.8±2.4	41.3±2.6	41.5±2.6	41.0±3.2
Pro-inflammatory factors:					
CRP (mg/l)	NPI	5.09±4.06	3.64±3.69	4.18±5.60	3.68±4.12
	HPI	4.19±2.33	3.80±3.48	3.04±3.23	2.99±2.05
orosomucoid (mg/l)	NPI	0.85±0.16	0.80±0.19	0.75±0.19	0.84±0.15
	HPI	0.91±0.29	0.80±0.33	0.91±0.25	0.84±0.41
Renal function:					
creatinine levels (mmol/l)	NPI	89.4±19.9	89.1±18.8	80.1±20.7	81.1±20.4
	HPI	84.9±22.2	88.2±24.1	86.1±23.7	84.0±21.3
Cockroft (ml/min)	NPI	100.3±28.3	95.4±24.2	107.1±27.9	106.6±32.0
	HPI	111.8±23.7	104.5±24.9	106.7±23.4	109.0±24.4

Figure 1 Study design: The two groups of volunteers (Normal and High protein-intake) followed a three-week residential programme with standardized and personalized diet and physical activity. Thereafter they returned home and were autonomous to manage their diet and physical activity, the latter being accompanied by a weekly session of physical activity on a voluntary basis. The two groups differed only by protein intake.

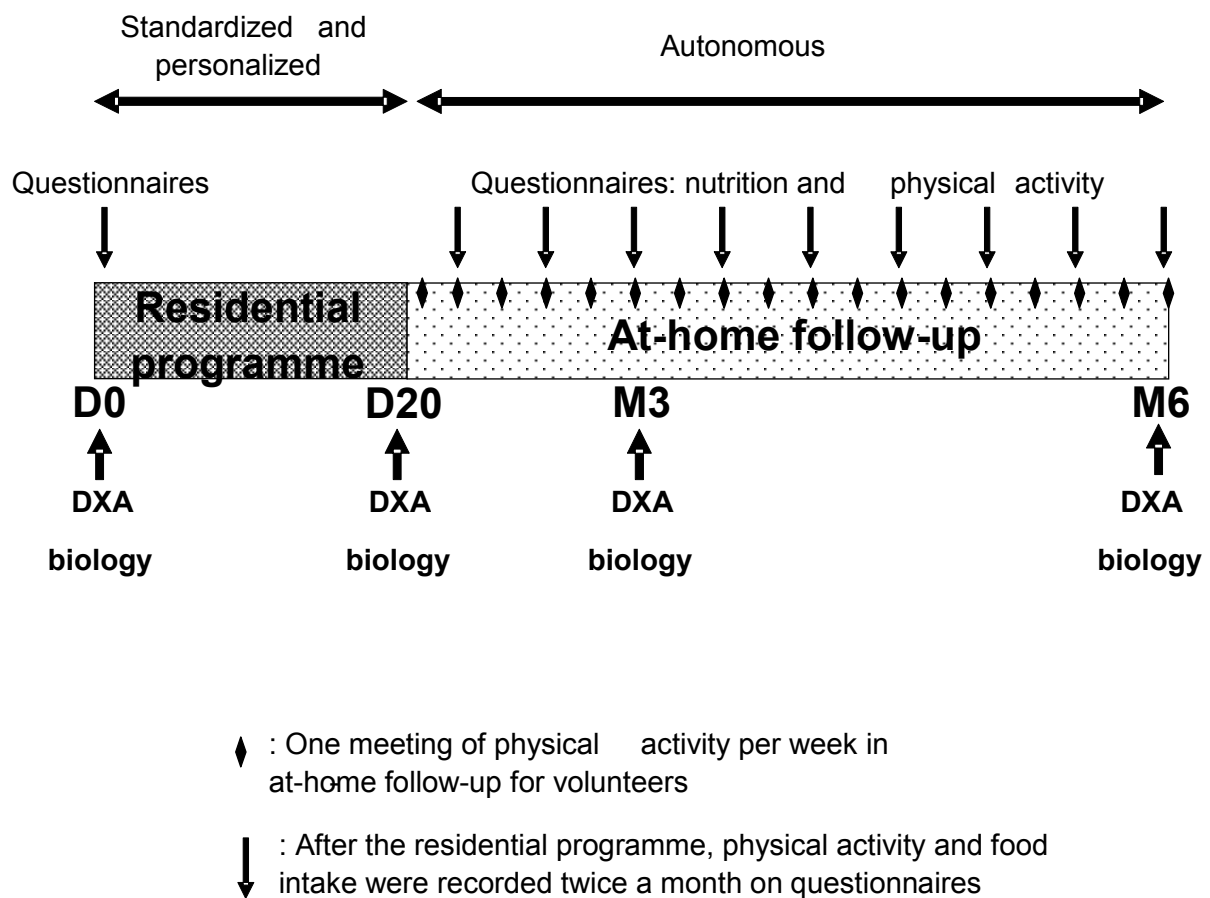


Figure 2 Flow chart of the study design.

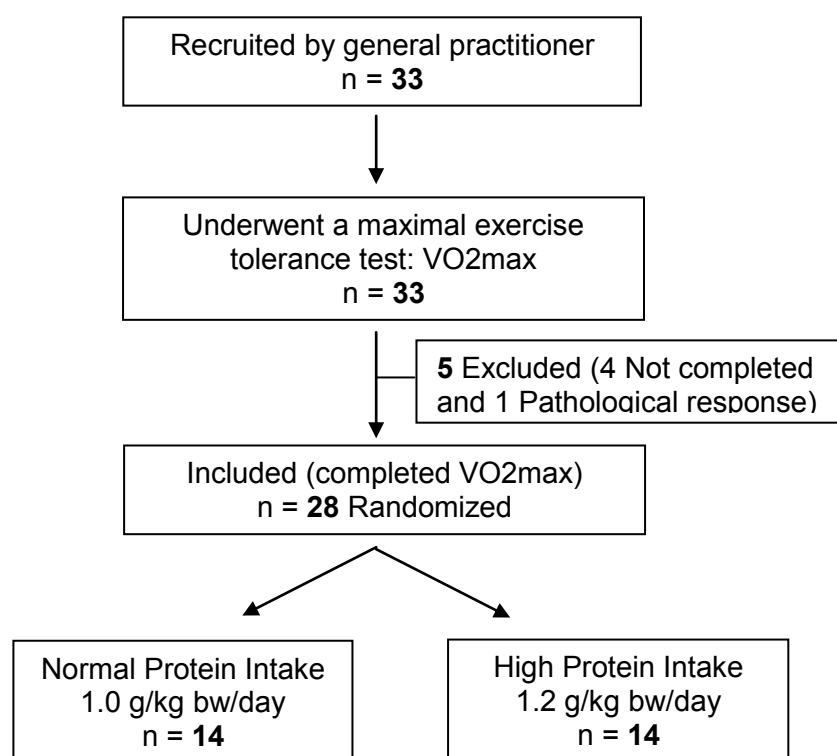
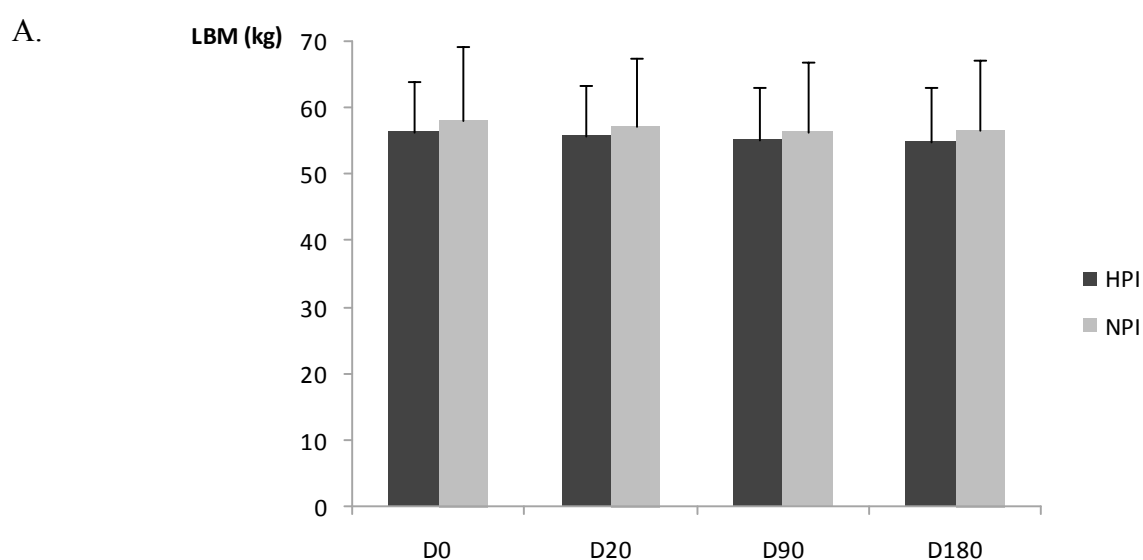


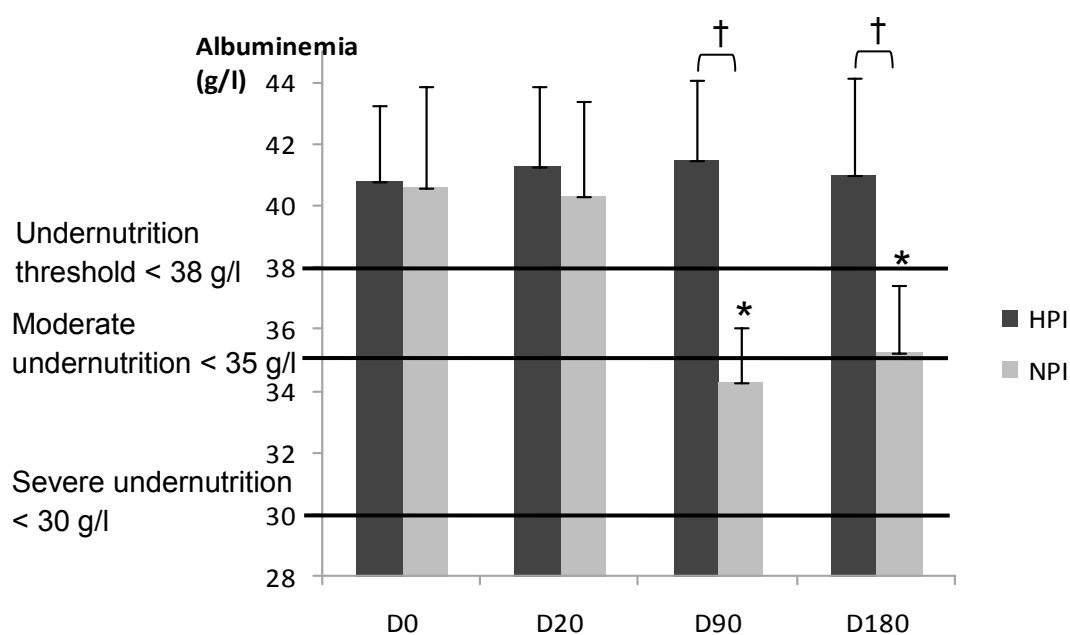
Figure 3 Change from baseline (day 0) to Month 6 (day 180) in albumin levels and lean body mass (LBM) for both groups: normal protein intake (NPI) set at 1.0 g/kg/d and high protein intake (HPI) at 1.2 g/kg/d.

Solid bars represent albumin levels or lean mass in High protein intake group. Open bars represent albumin levels or lean mass in Normal protein intake group. T bars indicate standard errors. Panels A and B show the change in lean mass and albumin levels, respectively, for all participants (n=28), who were randomly assigned to a High protein intake (n=14) or to a Normal protein intake (n=14). No missing data.



B.

* : $p < 0.05$ vs D0 & D20
† : $p < 0.05$ between groups



Conclusion

Notre étude suggère que si un apport en protéines d'1 g/kg/jour est suffisant chez des patients qui cumulent déjà deux facteurs de catabolisme protéique (l'âge et un syndrome métabolique), un apport en protéines de 1.2 g/kg/jour est nécessaire chez les personnes âgées souffrant de syndrome métabolique prenant part à un programme de perte de poids par une augmentation de l'activité physique et un régime restrictif. Il s'agit d'une question importante car un apport insuffisant en protéines pourrait être préjudiciable pour la conservation de leur masse musculaire.

Etude 3: Différentes modalités d'exercice pour réduire la masse grasse viscérale et le risque cardio-vasculaire: l'étude interventionnelle RESOLVE

Cette étude a donné lieu à la soumission d'un article original:

Dutheil F, Lac G, Lesourd B, Chapier R, Walther G, Vinet A, Sapin V, Verney J, Duclos M, Obert P, Courteix D. Different modalities of exercise to reduce visceral fat mass and cardiovascular risk: the RESOLVE* interventional study. Soumis *Journal of Clinical Investigation*.



Introduction

La définition du SMet de la Fédération Internationale du Diabète rend l'obésité abdominale indispensable au diagnostic.¹⁵ Le risque cardio-vasculaire est la 1^{ère} cause de morbi-mortalité lorsqu'il est associé à l'accumulation de TAV.²¹⁵ Le rôle du TAV est donc primordial si bien que certains auteurs parlent de « syndrome de la graisse viscérale ».²

Chez des patients SMet, les modifications du mode de vie (régime alimentaire et AP) devraient primer sur le traitement médicamenteux pour la perte de TAV.² Il n'y a pas de consensus sur la meilleure AP pour traiter le SMet, en particulier dans les interventions à long terme. Toutes les études randomisées ont souligné le rôle de l'AP dans l'amélioration des troubles métaboliques et du risque cardio-vasculaire, quelles que soient les modalités (endurance, résistance, ou mixte).¹⁶¹⁻¹⁷⁷ La comparaison du type d'AP a montré qu'un entraînement en résistance était plus efficace qu'en endurance,^{179,180} et qu'un entraînement mixte endurance et résistance donnait de meilleurs résultats que l'endurance seule ou la résistance seule.^{181,182} En plus du type d'activité, l'intensité joue un rôle dans le contrôle des paramètres du SMet. Une intensité élevée en endurance assure une meilleure protection vasculaire¹⁸⁴ et une perte de masse grasse supérieure¹⁸³ qu'un entraînement à faible intensité. Les effets bénéfiques d'un entraînement mixte endurance et résistance sur les paramètres du SMet sont liés à l'intensité de l'entraînement.¹⁸⁵ Cependant, ces études n'ont pas précisé la meilleure modalité d'entraînement.

Dans ce type d'intervention, l'observance à long terme est fondamentale.¹⁹⁹ Tous les programmes mentionnés ci-dessus ont été conçus pour être réalisés à la maison afin de garantir un suivi à long terme, allant de 4 mois^{165,167,169,179,181-183} à 24 mois.¹⁷⁶

A partir de ces observations, nous avons émis l'hypothèse qu'un entraînement mixte avec une forte intensité permettrait d'améliorer la perte de TAV, et qu'un entraînement mixte à haute intensité en résistance l'améliorerait plus qu'un entraînement mixte à haute intensité en endurance. L'observance, facteur clé de la réussite, a également été contrôlée.

Article 3

Different modalities of exercise to reduce visceral fat mass and cardiovascular risk in metabolic syndrome: the RESOLVE* interventional study

Frédéric Dutheil^{1,2,3*}, Gérard Lac¹, Bruno Lesourd^{1,4}, Robert Chapier¹, Guillaume Walther⁶,
Agnès Vinet⁶, Vincent Sapin⁵, Julien Verney¹, Martine Duclos², Philippe Obert⁶, Daniel
Courteix¹

¹ Clermont University, Blaise Pascal University, Laboratory of Metabolic Adaptations to Exercise in Physiological and Pathological conditions (AME2P, EA3533), BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand, France

² Department of Sport Medicine and Functional Exploration, University Hospital CHU G. Montpied; INRA, UMR 1019, UNH, CRNH Auvergne, University of Auvergne, F-63000 Clermont-Ferrand, France

³ Occupational Medicine, Faculty of Medicine, F-63000 Clermont-Ferrand, France

⁴ Geriatrics departments, Faculty of Medicine, F-63000 Clermont-Ferrand, France

⁵ Biochemistry, University Hospital (CHU) G. Montpied, F-63000 Clermont-Ferrand

⁶ Laboratory of Pharm-Ecology Cardiovascular (EA4278), School of Sport Sciences and Exercise, University of Avignon, Faculty of Sciences 33 rue Louis Pasteur, 84000 Avignon, France

* correspondence: fred_dutheil@yahoo.fr

running head: The RESOLVE study

Abstract

Background— Opinions differ over the type of physical activity that best limits the cardiovascular risk (CVR) resulting from visceral fat accumulation in the metabolic syndrome (MetS).

Aim- To analyze the effects of various modalities of physical activity on visceral fat and CVR in patients suffering from MetS.

Methods—100 adults, aged 50-70y, were randomized to three training groups: moderate endurance and resistance (re), dominant resistance (Re), or dominant endurance (rE). A 1-year at-home follow-up (M12) began with a 3-week residential program (Day 0 to Day 20). We measured the change in central fat and body composition by DXA, MetS parameters, fitness and CVR using the Framingham score and carotid-intima-media-thickness. Compliance was assessed between D20 and M12.

Results—78 participants (78%) completed the program. At D20, central fat loss was highest in Re (-18%, $p<.0001$) and higher in rE than re (-12% vs. -7%, $p<.0001$). Likewise, from M3, visceral fat decreased more in Re and rE than in re ($p<.05$) to reach at M12 a central fat loss of -21.5% (Re) and -21.1% (rE) > -13.0% (re) ($p<.001$). CVR, MetS parameters and fitness improved in all groups. The main improvements were obtained during the residential program and evolved thereafter depending on compliance. Non-compliers had higher values in most outcomes between M6 and M12 whereas compliers maintained improvement. Central fat loss correlated with changes in MetS parameters.

Conclusions— The 3 modalities of physical activity induced central fat loss and improvements in CVR and MetS, but high-intensity-resistance resulted in a faster improvement. A residential program with daily coaching is essential to help patients achieve their aims. Compliance appears to be the main challenge in successful MetS treatment. Funded by the Heart and Diseases Foundation www.fondacoeur.com; ClinicalTrials.gov number, NCT00917917.

Keywords: Physical activity, Metabolic syndrome, Central fat, Diet, Resistance, Endurance.

Introduction

The rapidly growing prevalence of the metabolic syndrome (MetS) is among the most significant public health problem of the 21st century.¹ According to the definition of MetS of the International Diabetes Federation (IDF), abdominal obesity is an essential factor for diagnosis.² Cardiovascular risk (CVR) is the first cause of morbidity and of mortality when associated with visceral fat accumulation.³ The role of visceral obesity appears so clear that some authors talk in terms of visceral fat syndrome.⁴

In subjects suffering from MetS, lifestyle modification (diet restriction plus physical activity) has priority over drug treatment to reduce visceral adiposity.⁴ Evidence-based physical activity guidelines for treating MetS are still under debate, especially in long-term interventions. Most of the randomized studies dealing with physical activity have compared an interventional active group (endurance, resistance or both) with a non active control group and all highlighted the role of physical activity in improving outcomes of metabolic disorders and CVR whatever the modalities.⁵⁻³⁰ Comparison of types of physical activity showed resistance to be more effective than endurance training,^{14,18} and endurance plus resistance yielded better results than endurance alone or resistance alone.^{9,16} In addition to the type of activity, intensity plays a role in controlling MetS parameters.^{20,21,27} High intensity endurance training results in better vascular protection²⁷ and fat mass loss²⁰ than low-intensity activity. The beneficial effects of endurance plus resistance training on MetS parameters are positively linked to the intensity of training.²¹ However, these studies did not specify which type of exercise results in the most improvement.

In this kind of intervention, compliance is fundamental for long-term successful lifestyle change.³¹ All the aforementioned programs were designed to be followed at home to guarantee a long-term follow-up, ranging from 4 months^{9,13,14,16,20,22,24} to 24 months.¹⁰

From these observations, we hypothesized that mixed training with high intensity would improve visceral fat loss, and that resistance results in a greater improvement than endurance. We took into account compliance that is a key factor.

Hence, the main aim of our study was to carry out a 1-year follow-up randomized trial to examine the effects of intensive lifestyle intervention on parameters of MetS in obese seniors. The follow-up was initiated by a 3-week residential program during which participants progressively learnt the physical exercises and acquired the nutritional information necessary to carry out the program at home. We specifically examined how the cardiometabolic risk factors could be reduced using the Framingham score and the carotid-intima-media-thickness (CIMT) as a measure of atherosclerotic progression. A second aim was to examine the changes in outcomes and to what extent they are affected by compliance. This study is the principal investigation of the RESOLVE trial: REverse metabolic SyndrOme by Lifestyle and Various Exercises.

Methods

Patients' recruitment and inclusion criteria

Patients— Participants were recruited via newspaper advertisements. The study was reviewed and approved by the human ethics committees. All participants provided written informed consent to participate in the study. Participants were eligible if they were between the ages of 50 and 70 years and had MetS according to the IDF definition.² Inclusion criteria were a sedentary lifestyle, no variation in body weight of more than 2 kg, unchanged medical treatment over the previous 6 months, an undertaking to follow the training program in a weight room of their choice during the at-home follow-up, no cardiovascular, hepatic, renal, endocrine or psychiatric diseases, no use of medications that affect body weight, no restricted diet in the previous year, insufficient motivation, complete a maximal exercise tolerance test (VO₂max) and no body weight over 120kg (Figure 1).

Controls— To obtain reference data in healthy subjects, we recruited an age matched control group with no routine medication, no chronic disease, and no parameter of the MetS. The

volunteers were characterized by an unchanged lifestyle over the previous 12 months and less than three hours per week of physical activity (Figure 1).

Judgments criteria

The primary outcome was the change in central fat throughout the intervention program. Secondary outcomes were the changes in factors defining the MetS, body composition, fitness, CVR, and compliance with the intervention.

Baseline assessments

Body composition— Total body mass, fat mass, lean body mass, and bone mineral content of the whole body were measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA, Hologic QDR 4500 series; Waltham, USA). The in vivo coefficients of variation were 4.2, 0.4 and 0.5% for fat, lean and bone masses, respectively. Central fat, a surrogate of visceral fat, was assessed from the scan obtained by DXA, using the technique validated by Kamel et al.³²

Anthropometric and clinical measurements— Body height was measured with a stadiometer, and DXA was used to assess body mass. Waist circumference was measured at mid-abdomen, midpoint between sub-costal and supra-iliac landmarks, according to the World Health Organization protocol.³³ Blood pressure and heart rate were measured in each subject after a rest period of 15 min in supine position. The mean of three consecutive measurements using an automated upper arm sphygmomanometer was recorded (SunTech Medical, Model 222).³⁴

Fitness— Strength was evaluated by summing the maximum load (in kg) on 10 repetitions at three boots of exercise: high pulley machine (back), leg extension machine (quadriceps) and dumbbell curl (biceps brachial).^{35,36} Endurance was assessed by the six-minute walk test (6MWT), which was supervised by the same investigator in a corridor 30 meters long, with markings every 5 meters for accurate determination of the distance walked.³⁷ Cardiorespiratory testing on ergocycle was done initially to find each subject's heart rate max

and VO₂peak. The linear VO₂-heart rate relation was used to determine the specific goals to reach during the subsequent exercise training sessions.³⁸

Food intake and physical activity— Three-day self-report questionnaires on food intake and physical activity (time and intensity) allowed the calculation of daily energy intake and daily energy expenditure. Basal metabolic rate (BMR) was calculated using the equations of Black³⁹:

$$\text{BMR} = 0.963 \cdot \text{weight}^{0.48} \cdot \text{height}^{0.50} \cdot \text{age}^{0.13} \quad \text{for women,}$$
$$\text{BMR} = 1.083 \cdot \text{weight}^{0.48} \cdot \text{height}^{0.50} \cdot \text{age}^{0.13} \quad \text{for men.}$$

Biochemical Measurements— Fasting blood samples were drawn between 7.00 and 7.30 a.m., aliquoted and stored at -80°C until analyses. Basic biological assays were performed in the biochemistry laboratory of the University Hospital.

CIMT— 2 well-trained ultrasonographers evaluated the common carotid artery structure of all participants using a high-resolution B-mode ultrasound (MyLab30, Esaote SpA, Firenze, Italy).⁴⁰ The 10 Mhz transducer was placed 2-3 cm proximal to the carotid bifurcation without compromising the internal jugular vein flow. The IMT was defined as the distance from the leading edge of the lumen-intima interface to the leading edge of the media-adventitia interface of the far wall. The CIMT of the left CIMTs was measured (mm) automatically by dedicated software (MyLab desk 9.0, Esaote, Florence, Italy) according to the Mannheim consensus.⁴¹

Framingham score— Individual risk factor scores were assigned on the basis of age, smoking status, type 2 diabetes (T2D), BP, LDL and HDL-cholesterol, and were summed to determine the 10-year absolute risk of cardiovascular disease.⁴²

Medication— Routine medications for MetS were recorded. All participants were advised to continue their medications under the supervision of their usual physician.

Follow-up assessments

All baseline assessments were repeated at 21 days (D21), 3 months (M3), 6 months (M6) and 12 months (M12), with the exception of VO₂-peak measured only at baseline and the CIMT, which was not measured at M12 (Figure 2). The self-report questionnaires on food

intake and physical activity were completed each month. The staff who conducted the assessments were not aware of the group assignments.

Randomization

For this 52-week longitudinal study, participants were randomly assigned, with stratification according to sex, age and body mass index (BMI), to one of the following groups:

- **Re** – high-Resistance-moderate-endurance – performed 10 repetitions at 70% of one maximal repetition in resistance and 30% of VO₂-peak for endurance training,
- **rE** – moderate-resistance-high-Endurance – performed 10 repetitions at 30% of one maximal repetition in resistance and 70% of VO₂-peak for endurance training,
- **re** – moderate-resistance-moderate-endurance – performed resistance and endurance at a moderate intensity (30%).

All participants followed the same restrictive diet. It was a single-blind study. Assessors for all outcomes were blinded to the participants' group assignment, and all outcome data were kept blinded until the end of the study.

First stage of intervention: a 3-week residential program

Educational support— Subjects attended lectures on the MetS taught by dietitians, physicians and coaches dealing with nutrition, cooking and exercise so that they would be able to maintain their new lifestyle on returning home.⁴³

Diet— Daily throughout the residential program, the patients received both standard and personalized balanced meals drawn up by dietitians, which contained 1.2g/kg/day protein. 15 to 20% of the total energy intake was provided by protein, 30 to 35% by lipids, and the rest by carbohydrates. Their total daily food intake was calculated to enable them to reach a negative energy balance (=daily energy expenditure - daily energy intake) of 500 kcal/day. The energy expenditure of the training program was estimated according to the duration of each session and from the percent of the heart rate reserve (= maximal theoretical heart rate

- resting heart rate) calculated during the maximal exercise test.⁴³ Patients were monitored by Polar™ S810 with instantaneous recording and storage of heart rate values.

Exercise—The subjects were coached daily individually,⁴³ according to the target of each group, Re, rE or re. The same length of time was spent daily by all groups in resistance and endurance exercises, which differed only in intensity, from 30% to 70%. Endurance training took the form of aquagym, cycling and walking. Intensity of the endurance sessions increased gradually from 40 to 75% of VO₂max from week 1 to week 3 for rE, whereas Re and re remained at 30% of VO₂max. Resistance training was done 4 times a week and consisted of 15 min warm-up followed by height exercises with free weights and traditional muscle building equipment. Exercises were high pulley machine (lower back), seated row (upper back and trapezius), bench press (chest), chest fly (chest), squat press (legs), leg extension machine (quadriceps), dumbbell curl (biceps brachial), triceps pushdown on high pulley (triceps brachial). Each exercise was performed for three sets of 10 repetitions with 1 min rest interval. The strength training intensity increased from 65% to 85% of 10 maximal repetitions for Re, whereas rE and re remained at 30% of 10 maximal repetitions. In addition, during each resistance session, the subjects performed additional abdominal exercises. The subjects were instructed to control the intensity of exercise by monitoring their heart rate and thereby adjusting the speed and/or power of exercises to correspond to the target exercise intensity.

Second stage of intervention: a 1-year at-home follow-up

Management—From D21 to M12, the subjects were asked to carry out the same training program by themselves. Each participant completed a training book record. At M3, M6 and M12, the subjects were seen by the dietician and physical coach, who could be contacted on line at any time.

Compliance—A compliance score was determined on the basis of the number of food questionnaires returned (score from 0 to 12 i.e. 12=100%) and the number of training sessions undertaken per week (score from 0 to 4, i.e. 4=100%). The overall compliance

score was the mean of these two scores (nutrition and physical activity). Subjects were considered observant for a score higher than $2/3=67\%$ compliance.

Statistical Analysis

Data are presented as mean percentage change \pm SD, unless otherwise specified. P values of less than 0.05 were considered to indicate statistical significance.

Results of a previous similar intervention⁴³ showed that a central fat loss of 600 ± 800 g was needed to differentiate between physical activity groups. Using this value as the main outcome and following the method described by Howell (1998),⁴⁴ we calculated that a sample of 30 participants per group allows a statistical power greater than 80% with an alpha level less than 5%. The sample number assumed a dropout rate of 20%.

Statistical analyses were performed with SPSS software, version 19. The Gaussian distribution for each parameter was assessed by a Shapiro-Wilk test. In case of non-normal distribution, the data were log-transformed for analysis. A Chi-square test was performed to verify the distribution of gender within each group of subjects. Baseline characteristics were compared between groups using an analysis of variance. Longitudinal changes between groups were tested by a one-way ANCOVA with repeated-measures using baseline values as covariate. The primary focus of the analyses was the 12-month change in central fat mass. Matrix of correlation between the main parameters of the MetS was done on crude data using the non parametric Spearman test. For the repeated measures and in presence of interaction between group and time, the factor time was blocked in order to test the potential differences at each step. The main effects of compliance on the change at M12 from D21 were assessed using a student T-test. We performed a descriptive statistical analysis for participants who dropped out to compare their characteristics with those of participants who completed the program.

Results

Study participants

For MetS groups, a total of 100 volunteers underwent randomization. 92 had a MetS according to the biology at D1. 78 (85%) completed the whole intervention (Figure 1). Participants who dropped out were similar to those who completed intervention. There were no significant between-group differences at baseline (Table 1).

The control group (44 participants) had no defining criteria of the MetS (Table 1). There were no difference between MetS groups and control group in age and sex ratio.

Body composition and central fat

Body composition— Body weight (-6.0 ± 0.8 kg), fat mass (-4.6 ± 0.3 kg), lean mass (-1.5 ± 0.4 kg) and bone mineral content (-13 ± 56 g) had decreased in all MetS groups by M12 ($p < .0001$) (Table 2). Body weight decreased more in Re than in re until M3 (-4.0 vs. -3.4% at D20, $p = .049$; -8.3 vs. -6.6% at M3, $p = .046$), the differences being non-significant at M6 and M12. Fat mass decreased more in Re and rE than in re until M3 ($p < .05$). At M6, rE subjects alone lost more fat mass than re subjects (-2.4 vs -1.5% , respectively, $p = .013$). At M12, there was no fat mass difference between MetS groups. There was no significant difference between MetS groups in lean mass and bone mineral content at any time.

Central fat— All MetS groups lost a significant amount of central fat by D20 (-382 g), M3 (-625 g), M6 (-702 g) and M12 (-554 g) (Table 2). The significant group \times time interaction ($< .0001$) reflects the greater central fat loss for Re during the residential program compared with rE and re. Training in resistance resulted in higher central fat loss than endurance ($p < .0001$), and endurance resulted in a better improvement than moderate intensity at D20 ($p < .0001$). Since M3, the difference between Re and rE disappeared, but the values remained higher than re ($p < .05$ vs. re at any time) (Figure 3).

Central fat loss measured at each visit, was correlated with heart, blood glucose, HbA1c, triglycerides, HDL and high-sensitivity CRP for all groups ($p < .05$). The matrix of correlations is displayed table 3.

It is noteworthy that MetS groups had still higher central fat than control group at any time ($p < .001$).

Secondary outcomes

Fitness— Distance covered in the 6MWT increased more in rE than in re from baseline to D20 (+13% vs. +6%, $p = .003$), to M3 (+18% vs. +9%, $p = .015$), to M6 (+18% vs. +11%, $p = .016$) and to M12 (+16% vs. +10%, $p = .049$). Distance covered in Re increased more than in re from baseline to M3 (+15% vs. +9%, $p = .008$) and to M12 (+13% vs. +10%, $p = .019$). There was no difference in the 6MWT results between Re and rE at any time. Strength increased more in Re than in re from baseline to D20 (+62% vs. +9%, which represents a lifted load of 667 vs. 385 kg, $p < .0001$) and to M3 (+118% vs. +62%, i.e. 898 vs. 573 kg, $p = .072$). Strength increased more in rE than in re from baseline only at D20 (+40% vs. +9%, i.e. 815 vs. 573 kg, $p = .003$). Although not significant, strength increased more in Re than in other MetS groups at M12 (+126% vs. +41% and +77% for Re, rE and re), which represent a lifted load of 931, 582 and 626 kg, respectively (Table 2).

Anthropometric and clinical measurements— BMI, BP, waist circumference and heart rate decreased in all groups at each measurement time compared to baseline values, with no significant difference between MetS groups except for waist circumference. Waist circumference had decreased more in Re than in re at M3 ($p = .022$) and more in rE than in re at M6 ($p = .007$) and was at the boarder of significance at all other times ($p = .055$ at D20, $p = .075$ at M3 and $p = .051$ at M12) (Table 2).

Biochemical Measurements— There was a decrease in blood glucose, HbA1c, triglycerides, total and LDL cholesterol, and high-sensitivity CRP in all MetS groups at each measurement time from baseline, with no significant difference between groups. HDL cholesterol increased in all MetS groups following the residential program.

CIMT—It decreased in all groups at D20, M3 and M6 from baseline. At M6, CIMT was more improved in rE than in re ($p < .05$), and tended to decrease more in Re than in re, just at the border of statistical significance ($p = .078$).

Framingham score— The Framingham score decreased in all MetS groups at each time of measure from baseline, with no significant difference between MetS groups.

Medications— The number of medications for MetS decreased in all groups, with no significant difference between groups. At M12, 16, 4 and 9 patients stopped their BP, diabetic and lipid lowering medications, respectively. The doses were reduced for 8, 4 and 1 patients and doses were increased for 4, 1 and 1 patients, for the same diseases, respectively.

Position of MetS subjects in comparison with controls

Although MetS groups improved all outcomes, the MetS groups did not reach the healthy values achieved the controls at any time, even for CIMT.

Compliance

Compliance scores of all participants decreased significantly from $60.3 \pm 24.8\%$ at M3, $51.6 \pm 24.7\%$ at M6 and $47.9 \pm 23.9\%$ at M12. The mean score over the whole at-home follow-up period was $54.6 \pm 22.1\%$, $52.7 \pm 26.1\%$ and $52.1 \pm 18.1\%$ for Re, rE and re, respectively. These scores were not different between MetS groups.

We placed the cut-off for compliance at 67% (2/3) and hence 40 out of 78 subjects were considered as compliant at M12. The efficacy of the program was higher in compliers than in non-compliers for central fat, weight, fat mass, waist circumference, blood glucose, HbA1c, triglycerides and HDL (table 4). It is noteworthy that among the 29 patients who had stopped their medications, half were compliers and all the patients who increased their medications were non-compliers. Failed compliance from M6 resulted in a central fat mass regain in non-compliers (figure 4).

Discussion

The main findings of this 1-year randomized trial was that mixed training with high-intensity (endurance or resistance) increased visceral fat loss, and that training with high-resistance intensity resulted in faster improvement. Our program also decreased the carotid-intima-media-thickness and improved the Framingham score, both markers of cardiovascular risks. This study is novel in including a 3-week residential program (D0 to D20). This period of coaching was indispensable for patients to reach progressively the level of training intensity required to achieve our main goal. Its other aim was to obtain better compliance at home (D20 to M12) for diet and exercise.

As expected, the most visible effect of our treatment was the decrease in body weight: 25% of participants achieved more than 10% weight loss at 12 months, which is in line with results of other studies.^{43,45} In such a program, it is desirable that weight loss mainly concerns fat mass, and in particular visceral fat, with lean and skeletal compartments being spared. Our results were satisfactory since the loss of lean body mass did not exceed 4.2% and the bone loss of -0.6% in M12 can be attributed to the effect of aging.⁴⁶

The preferential effect of the training program on fat mass loss was more effective with high-intensity training (endurance or resistance) than with moderate-intensity training, which is in line with previous results.²⁰ The present study is the first randomized trial comparing the effects of different physical activity modalities on central fat change. A reduction in visceral fat is considered the major challenge in reversing the cardiometabolic risk factors associated with MetS.⁴ Among the randomized studies that measured the effects of resistance or endurance training on visceral fat accumulation, some measured only the waist circumference. Accordingly, this criterion was not taken into account in our study because results from the literature showed a reduction or not in central fat, but were unable to discriminate between changes induced by endurance or resistance training.^{9,14,18,47} Studies using DXA or computerized tomography identified various levels of efficacy according to training modalities. However, there is no consensus on the best modality. Contrary to our results showing that resistance was the most effective training, other studies report that either endurance⁴⁸ or mixed training¹⁶ could induce the best results.

Fitness tests were introduced to assess the effect of the training program. Strength test and more specifically 6MWT have a predictive power for quality of life and even for mortality.^{49,50} The groups were matched at baseline for lean mass and fitness. After training, fitness improvements were consistent with the training modality of each group: the best improvement at 6MWT was observed for rE and the best strength gain was observed in Re and rE, with a slight non significant advantage for Re. In the same kind of population, resistance training has been shown to be consistently superior to endurance training for improving muscular strength and lean body mass.⁵¹⁻⁵⁴ However, these studies did not include a restrictive diet in addition to exercise.

The effects of endurance training are known to improve CVR, diabetes, obesity, and premature mortality.^{51,55,56} Specifically, large randomized controlled trials, reviews, and meta-analyses have reported that endurance improves glucose metabolism,⁵⁷ decreases fasting triglyceride levels, increases HDL concentrations,⁵⁸ and lowers blood pressure.^{59,60} However, few randomized studies have been done on the effects of resistance training on MetS and its CVR factors, although the American Heart Association prones endurance rather than resistance. Thus, the optimal mode of exercise and its effects on cardiometabolic risk are unclear. In the present study, blood glucose and HbA1c were improved in all MetS groups without difference between groups. According to Stensvold et al., this lack of difference may be explained by the high-training workload (five sessions per week) for each modality.⁴⁷ Some studies reported best improvement in glycemic control with resistance training,^{13,14,18} and adding resistance to endurance training improved glycemic control more than did endurance alone or resistance alone.^{16,61} The same conclusions can be drawn for serum lipid concentrations. We reported at M12 a decrease of 8% in triglyceride levels and an increase of 16% in HDL levels, without any difference between MetS groups. These results are in line with a previous study combining diet and exercise.⁴⁵ Studies have reported that resistance training can induce a small but significant reduction in mean blood pressure.⁶⁰ We observed that all MetS groups had a small decrease in blood pressure (-0.7% at M12) without any difference between groups. These results did not take into account that 16 out of 65 (25%)

had stopped their blood pressure medications. Overall, Re tended to be more effective in limiting MetS risks than did rE or re.

The main risk of morbidity and mortality induced by MetS is cardiovascular. The Framingham risk score is often used as an initial evaluation of CVR in individuals with numerous risk factors, including those with MetS.^{62,63} CIMT, along with high-sensitivity CRP, which controls atherosclerosis through inflammation,¹² is increasingly used as a surrogate end point of vascular outcomes in clinical trials to determine the success of interventions that lower risk factors for atherosclerosis and associated diseases (stroke, myocardial infarction and peripheral artery diseases).⁴¹ Framingham score and CIMT have not been evaluated in the aforementioned studies comparing the type or intensity of physical activity. We assessed specifically CVR using the Framingham score (-7.2% at M12), CIMT (-7.0% at M6) and high-sensitivity CRP (-31.2%), which were improved in all MetS groups at M12. Regarding metabolic outcomes, high-intensity exercises tended to achieve better improvement, as evidenced by decreased CIMT at M6. At M12, all groups presented comparable improvements in CVR, MetS parameters and fitness. All modalities of physical activity can be an effective treatment for MetS. Parameters such as loss of visceral fat were rapidly and mainly improved during the residential program and then evolved according to compliance. The full-time participation in the residential program and the commitment of the patients may explain the better results in clinical outcomes.⁶⁴ The intensity of physical activity might have been lower during the at-home follow-up than during the course of treatment, particularly in Re since it is well known that the elderly are better able to walk than to exercise strongly.⁶⁵ During the residential program, patients had to do individualized and personalized exercises with daily coaching, which may explain the greater improvement for all MetS groups, in particular for Re, from D0 to D20. From M3 to M12, Re and rE outcomes were similar. Re training induced a faster mobilization of visceral fat. However, the total amount mobilized was comparable as from M3 in Re and rE.

There is evidence that differences reported in the at-home follow-up program may result from differences in subject participation. Compliance is a key parameter in the long-term success

of lifestyle intervention.³¹ Previous studies showed that compliance is inversely related to program duration: from 90%¹³ to 92%¹⁶ at 4 months, 82%²⁶ to 85%¹⁷ at 6 months, 70%²⁹ to 80%⁸ at 12 months. Analyzing subjects compliance is problematic because studies include various modalities of calculation: metabolic equivalent (MET)-hour/week,⁷ time spent on physical activity,²⁵ percentage of completed exercise minutes/prescribed minutes,⁵⁶ attendance rate at training sessions,^{8,16,17,26,29} accelerometer (counts min-1),⁵ kcal/kg/d measured by physical activity questionnaire,³⁰ composite index,¹³ and so on. We chose to calculate compliance with a method considered as objective and easy to perform. The mean compliance rate of 53% at 12 months is rather low but could be explained by the high-intensity training and by the fact that the score also included diet compliance. Similarly, dropout rates increased with time, from 0%¹⁶ to 3%¹³ at 4 months, 11% at 5 months⁵ to 45% at 24 months.¹⁰ Our drop-out rate of 15% at M12 is in the same range.

The loss of compliance between M6 and M12 was strongly associated with a regain of central fat in all MetS groups. Central fat remained stable in compliers. Overall, compliers also had greater improvement in weight and fat mass, waist circumference, blood glucose, HbA1c, triglycerides, and HDL. Compliance is the main challenge in the treatment of Mets and should be part of every program with lifestyle intervention. The daily coaching during the 3-week residential program may be a fundamental element in achieving this aim. Studies with controlled intervention during a residential program are rare and last no more than four weeks.^{64,66,67} For instance, all the patients who increased their medication at the end of the present study were classified as non-compliers.

Our study has several major strengths: randomized, run-in design; direct verification of the diet intake and the amount and intensity of all exercise sessions during the residential program; personalized approach; sufficient number of subjects to detect the difference in central fat loss between groups; all groups had the same duration of endurance and resistance exercises.

There are some limitations to this study. Unfortunately, the lack of a group with no physical activity, due to the decision of the human ethics committees, did not allow us to compare the

influence of a restrictive diet alone. For financial reason, the CIMT was not measured at M12. The number of participants enrolled was calculated to observe a statistical difference between the main judgment criteria, and the essentially negative findings may be explained by a lack of power. The participants were motivated individuals who were asked to do physical activity in a semi-supervised setting. Hence, the results cannot necessarily be generalized to a non-supervised group in the general population. Such requirements would be difficult to apply to the entire population, regardless of the cost and manpower required.

Conclusion

Losing visceral fat is the main challenge in the prevention of cardiovascular risks induced by the metabolic syndrome. This study demonstrates that cardiovascular risk, as assessed by Framingham score, carotid-intima-media-thickness and high-sensitivity CRP, was improved whatever the modality of exercise. However, resistance training seems to be the most effective method of losing visceral fat mass in obese subjects suffering from the metabolic syndrome. This is not in agreement with the American Heart Association recommendations stating that endurance training induces “greater improvements in metabolic variables and more effectively modifies cardiovascular risk” than does resistance training.⁵¹ Compliance is a key factor in the long-term success of this kind of lifestyle intervention.

Acknowledgements and Funding

The study was funded by the Heart and Diseases Foundation (Fondation Coeur et Artères) 59200 Loos, France ; www.fondacoeur.com.

This work was supported by PRES Blaise Pascal University – Clermont II – Laboratory AME2P Metabolic Adaptations to Exercise in Physiological and Pathological conditions and by the thermal baths of Chatel-Guyon and Omental association.

Our thanks to Jeffrey Watts for help with manuscript English proof reading.

Authors' contributions

FD has participated as a PhD student and main investigator. FD, BL, DC, PO, GW, AV and GL contributed to the conception of the protocol, data analysis and manuscript drafting. FD recruited all patients and performed all DXA. MD and FD did maximal exercise testing. FD and GL did aliquoting of blood samples. PO, GW and AV performed cardiovascular measurements. VS measured all biologic data. RC was responsible for the residential program. BL supervised daily diet. JV managed physical activity. DC, GL, BL and MD revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
3. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
4. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:629-39.
5. Andersen E, Hostmark AT, Anderssen SA. Effect of a Physical Activity Intervention on the Metabolic Syndrome in Pakistani Immigrant Men: A Randomized Controlled Trial. *J Immigr Minor Health* 2012.
6. Balducci S, Leonetti F, Di Mario U, Fallucca F. Is a long-term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 2004;27:841-2.
7. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a

- randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med* 2010;170:1794-803.
8. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:608-17.
 9. Bateman LA, Slentz CA, Willis LH, et al. Comparison of aerobic versus resistance exercise training effects on metabolic syndrome (from the Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention Through Defined Exercise - STRRIDE-AT/RT). *Am J Cardiol* 2011;108:838-44.
 10. Brandon LJ, Gaasch DA, Boyette LW, Lloyd AM. Effects of long-term resistive training on mobility and strength in older adults with diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:740-5.
 11. Camhi SM, Stefanick ML, Katzmarzyk PT, Young DR. Metabolic syndrome and changes in body fat from a low-fat diet and/or exercise randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:548-54.
 12. Camhi SM, Stefanick ML, Ridker PM, Young DR. Changes in C-reactive protein from low-fat diet and/or physical activity in men and women with and without metabolic syndrome. *Metabolism* 2010;59:54-61.
 13. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2335-41.
 14. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1527-33.
 15. Crist LA, Champagne CM, Corsino L, Lien LF, Zhang G, Young DR. Influence of change in aerobic fitness and weight on prevalence of metabolic syndrome. *Prev Chronic Dis* 2012;9:E68.
 16. Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD, Frohlich JJ. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2977-82.
 17. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1729-36.
 18. Eriksson J, Tuominen J, Valle T, et al. Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance? *Horm Metab Res* 1998;30:37-41.
 19. Honkola A, Forsen T, Eriksson J. Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 1997;34:245-8.
 20. Irving BA, Davis CK, Brock DW, et al. Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1863-72.

21. Kalter-Leibovici O, Younis-Zeidan N, Atamna A, et al. Lifestyle intervention in obese Arab women: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:970-6.
22. Kim CJ, Kim DJ, Park HR. Effects of a cardiovascular risk reduction intervention with psychobehavioral strategies for Korean adults with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *J Cardiovasc Nurs* 2011;26:117-28.
23. Loimaala A, Huikuri HV, Koobi T, Rinne M, Nenonen A, Vuori I. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:1837-42.
24. Maruyama C, Kimura M, Okumura H, Hayashi K, Arao T. Effect of a worksite-based intervention program on metabolic parameters in middle-aged male white-collar workers: a randomized controlled trial. *Prev Med* 2010;51:11-7.
25. Nanri A, Tomita K, Matsushita Y, et al. Effect of Six Months Lifestyle Intervention in Japanese Men with Metabolic Syndrome: Randomized Controlled Trial. *J Occup Health* 2012.
26. Oh EG, Bang SY, Hyun SS, et al. Effects of a 6-month lifestyle modification intervention on the cardiometabolic risk factors and health-related qualities of life in women with metabolic syndrome. *Metabolism* 2010;59:1035-43.
27. Seligman BG, Polanczyk CA, Santos AS, et al. Intensive practical lifestyle intervention improves endothelial function in metabolic syndrome independent of weight loss: a randomized controlled trial. *Metabolism* 2011;60:1736-40.
28. Smutok MA, Reece C, Kokkinos PF, et al. Aerobic versus strength training for risk factor intervention in middle-aged men at high risk for coronary heart disease. *Metabolism* 1993;42:177-84.
29. Wang X, Hsu FC, Isom S, et al. Effects of a 12-month physical activity intervention on prevalence of metabolic syndrome in elderly men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:417-24.
30. Wu YT, Hwang CL, Chen CN, Chuang LM. Home-based exercise for middle-aged Chinese at diabetic risk: a randomized controlled trial. *Prev Med* 2011;52:337-43.
31. Fappa E, Yannakoulia M, Pitsavos C, Skoumas I, Valourdou S, Stefanadis C. Lifestyle intervention in the management of metabolic syndrome: could we improve adherence issues? *Nutrition* 2008;24:286-91.
32. Kamel EG, McNeill G, Van Wijk MC. Usefulness of anthropometry and DXA in predicting intra-abdominal fat in obese men and women. *Obes Res* 2000;8:36-42.
33. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:i-xii, 1-253.
34. Goodwin J, Bilous M, Winship S, Finn P, Jones SC. Validation of the Oscar 2 oscillometric 24-h ambulatory blood pressure monitor according to the British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit* 2007;12:113-7.
35. Glass SC. Effect of a learning trial on self-selected resistance training load. *J Strength Cond Res* 2008;22:1025-9.

36. Willardson JM, Kattenbraker MS, Khairallah M, Fontana FE. Research note: effect of load reductions over consecutive sets on repetition performance. *J Strength Cond Res* 2010;24:879-84.
37. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.
38. Sunagawa H, Honda S, Yoshii K, Mizoguchi Y, Fukuda S, Iwao H. Direct estimation of cardiac reserve through analysis of relation between oxygen consumption and heart rate during exercise testing. *Jpn Circ J* 1985;49:1302-6.
39. Black AE, Coward WA, Cole TJ, Prentice AM. Human energy expenditure in affluent societies: an analysis of 574 doubly-labelled water measurements. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:72-92.
40. Vinet A, Karpoff L, Walther G, et al. Vascular reactivity at rest and during exercise in middle-aged obese men: effects of short-term, low-intensity, exercise training. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:820-8.
41. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75-80.
42. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
43. Dutheil F, Lesourd B, Courteix D, Chapier R, Dore E, Lac G. Blood lipids and adipokines concentrations during a 6-month nutritional and physical activity intervention for metabolic syndrome treatment. *Lipids Health Dis* 2010;9:148.
44. Howell DC, ed. Statistical methods. Paris; 1998.
45. Goodpaster BH, Delany JP, Otto AD, et al. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:1795-802.
46. Nordin BE. The effect of calcium supplementation on bone loss in 32 controlled trials in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2009;20:2135-43.
47. Stensvold D, Tjonna AE, Skaug EA, et al. Strength training versus aerobic interval training to modify risk factors of metabolic syndrome. *J Appl Physiol* 2010;108:804-10.
48. Donges CE, Duffield R, Drinkwater EJ. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:304-13.
49. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003;123:387-98.
50. Spruit MA, Polkey MI, Celli B, et al. Predicting outcomes from 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:291-7.

51. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007;116:572-84.
52. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation* 2000;101:828-33.
53. Braith RW, Stewart KJ. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2006;113:2642-50.
54. Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, et al. Effects of exercise modality on insulin resistance and functional limitation in older adults: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2009;169:122-31.
55. Lakka TA, Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:76-88.
56. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2004;164:31-9.
57. Slentz CA, Houmard JA, Kraus WE. Modest exercise prevents the progressive disease associated with physical inactivity. *Exerc Sport Sci Rev* 2007;35:18-23.
58. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483-92.
59. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005;23:251-9.
60. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35:838-43.
61. Church TS, Blair SN, Cocroham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2253-62.
62. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
63. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-62.
64. Sjostrom M, Karlsson AB, Kaati G, Yngve A, Green LW, Bygren LO. A four week residential program for primary health care patients to control obesity and related heart risk factors: effective application of principles of learning and lifestyle change. *Eur J Clin Nutr* 1999;53 Suppl 2:S72-7.

65. Tabet JY, Meurin P, Driss AB, et al. Benefits of exercise training in chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:721-30.
66. Shapiro JR, Stout AL, Musante GJ. "Structure-size me:" weight and health changes in a four week residential program. *Eat Behav* 2006;7:229-34.
67. Roberts CK, Won D, Pruthi S, et al. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol* 2006;100:1657-65.

Table 1. Baseline characteristics of participants.

Characteristic	All MetS (n=92)	MetS Groups			P value between MetS groups	Control (n=44)	P value Control vs. MetS
		Re (n=30)	rE (n=29)	re (n=33)			
Age – yr – mean±SD	59.4±5.0	61.0±4.9	57.6±4.7	59.4±5.1	NS	58.3±4.6	NS
Sex (M - F) – no.	40 - 52	12 - 18	16 - 13	12 - 21	NS	23 - 21	NS
Routine medication – no of patients treated for:							
Blood pressure	65	22	20	23	NS	0	<.0001
Diabetes	27	9	7	11	NS	0	<.0001
Lipid-lowering	47	19	14	14	NS	0	<.0001
VO2-peak – ml/min/kg	22.2±4.7	23.1±5.2	22.0±4.1	21.4±4.5	NS	-	
Smokers – no.	10	1	4	5	NS	0	<.0001
Primary outcome							
Central fat (g)	3082±1198	2986±684	3111±675	3144±714	NS	1198±589	<.0001
Secondary outcomes							
Strength – kg	392±216	412±252	413±183	354±208	NS	-	
Six-minute walk test – m	576±70	594±75	567±75	568±60	NS	-	
Weight – kg	91.4±12.9	87.1±11.8	95.9±13.2	91.4±12.7	NS	69.2±12.1	<.0001
Waist circumference	102.2±9.4	99.8±8.7	104.4±10.1	102.5±9.1	NS	81.8±7.6	<.0001
Heart Rate – bpm	72.2±10.5	70.8±9.9	72.8±10.7	73.0±11.1	NS	60.7±4.4	<.0001
mean BP – mmHg	112.2±10.5	112.8±10.1	111.0±9.4	112.6±11.8	NS	90.8±9.3	<.0001
Blood glucose – mM	5.5±1.5	5.5±1.2	5.2±1.0	5.7±2.0	NS	4.2±0.5	<.0001
HbA1c (%)	6.3±0.8	6.3±0.8	6.2±0.6	6.4±0.9	NS	5.5±0.4	<.0001
Triglycerides – mM	2.0±1.0	1.9±0.6	1.9±0.9	2.2±1.2	NS	1.1±0.5	<.0001
HDL – mM	1.2±0.3	1.2±0.2	1.1±0.2	1.2±0.3	NS	1.7±0.5	<.0001
high-sensitivity CRP – UI/l	4.6±3.9	4.0±3.4	4.4±3.5	5.2±4.6	NS	1.3±1.5	<.0001
Framingham	9.1±3.2	9.8±3.6	8.4±2.7	9.0±3.2	NS	4.8±2.4	<.0001
Carotid-intima-media-thickness	.725±.113	.745±.125	.685±.084	.740±.118	NS	.611±.111	<.0001
Routine pills – no.	5.0±3.0	4.8±2.8	5.1±2.9	5.0±3.6	NS	0.2±0.6	<.0001

Table 2. Percentage of change in central fat and secondary outcomes.

Outcomes variables	All	Changes from baseline Re	rE	re	Time effect	Group effect	Interac- tion	Between groups differences	Re vs re	rE vs re	Re vs rE
Primary outcome											
Central fat					<.0001	<.0001	<.0001				
D20	-12.4±5.9%	-17.6±4.7%	-12.4±4.5%	-7.6±3.4%				Re>>>rE>>>re	<.0001	<.0001	<.0001
M3	-20.3±9.6%	-23.9±9.7%	-22.1±10.1%	-15.8±7.3%	***			Re=rE >>> re	.001	.0007	.394
M6	-22.8±13.7%	-24.9±14.8%	-26.8±15.2%	-17.5±9.4%	***			Re=rE > re	.006	.026	.567
M12	-18.0±16.5%	-21.5±16.5%	-21.1±16.3%	-12.7±20.7%	***			Re=rE > re	.030	.038	.943
Secondary outcomes											
Six minute walk test					<.0001	.026	.043				
D20	+8.8±10.4%	+7.8±10.7%	+12.9±8.4%	+6.1±10.6%				rE >> re	.112	.003	.157
M3	+13.4±14.5%	+14.9±15.5%	+17.5±14.0%	+8.7±13.0%	***			Re=rE > re	.008	.015	.847
M6	+13.4±12.3%	+11.9±14.0%	+17.9±12.0%	+11.0±10.0%	***			rE > re	.314	.016	.167
M12	+12.9±13.8%	+13.3±16.3%	+15.8±14.2%	+10.1±10.2%	***			Re=rE > re	.019	.049	.710
Strength					<.0001	.039	.003				
D20	+36.1±92.2%	+62.2±87.6%	+39.8±117%	+9.2±62.8%				Re=rE >>> re	<.0001	.003	.194
M3	+81.6±161%	+118.5±216%	+65.1±154%	+62.0±93.2%	***			-	.072	.402	.36
M6	+54.0±91.1%	+71.5±107%	+45.7±81.5%	+45.2±82.5%	.129			-	.108	.239	.697
M12	+82.0±170%	+126.0±254%	+41.5±72.4%	+77.7±123.5%	**			-	.428	.473	.144
Body weight					<.0001	.056	.036				
D20	-3.8±1.2%	-3.9±1.3%	-4.0±1.1%	-3.4±1.1%				rE > re	.055	.049	.934
M3	-7.4±3.2%	-7.4±2.8%	-8.3±3.6%	-6.6±3.0%	***			rE > re	.234	.046	.461
M6	-7.3±5.2%	-6.5±4.5%	-8.9±6.1%	-6.6±4.8%	***			-	.880	.071	.065
M12	-6.3±7.2%	-5.9±5.8%	-8.4±8.7%	-4.7±6.7%	***			-	.732	.114	.252
Lean mass					<.0001	.134	.202				
D20	-1.3±1.9%	-0.7±2.2%	-1.7±1.3%	-1.6±1.9%				-			
M3	-3.1±3.0%	-2.9±2.9%	-3.4±3.3%	-3.0±2.8%	***			-			
M6	-2.4±3.4%	-1.7±3.3%	-3.2±3.5%	-2.3±3.3%	***			-			
M12	-2.7±4.1%	-1.9±3.7%	-4.2±4.6%	-2.2±3.7%	***			-			
Fat mass					<.0001	.001	<.0001				
D20	-0.9±0.4%	-1.1±0.3%	-0.9±0.3%	-0.7±0.3%				Re=rE >>> re	<.0001	<.0001	.246
M3	-1.8±0.8%	-2.0±0.7%	-2.0±1.0%	-1.4±0.7%	***			Re=rE >>> re	.018	.005	.771
M6	-1.9±1.3%	-1.9±1.3%	-2.4±1.6%	-1.5±1.0%	***			rE > re	.316	.013	.158
M12	-1.7±1.7%	-1.8±1.5%	-2.1±2.3%	-1.3±1.3%	***			-	.466	.103	.419
Bone mineral content					<.0001	.344	.621				
D20	+0.4±2.3%	+0.4±2.6%	+0.5±2.0%	+0.2±2.3%				-			
M3	-0.7±2.2%	-0.5±2.1%	-1.1±2.4%	-0.5±2.2%	***			-			

Etude 3

M6	-0.9±2.1%	-0.8±2.5%	-1.0±2.1%	-0.9±1.8%	***	-			
M12	-0.6±2.5%	-0.1±2.9%	-1.1±2.5%	-0.6±2.2%	**	-			
Waist circumference					<.0001	.158	.036		
D20	-4.8±2.6%	-4.9±2.8%	-5.4±2.5%	-4.1±2.4%		-	.114	.055	.724
M3	-7.9±4.3%	-8.5±4.6%	-8.7±3.3%	-6.6±4.5%	***	Re > re	.022	.075	.639
M6	-7.5±5.4%	-7.2±5.2%	-9.8±5.5%	-5.9±5.2%	***	re > re	.227	.007	.132
M12	-7.7±6.2%	-7.7±6.6%	-9.5±6.8%	-6.3±5.0%	***	-	.120	.051	.681
Heart rate					<.0001	.617	.945		
D20	-6.0±9.8%	-6.1±8.9%	-6.5±9.3%	-5.4±11.1%		-			
M3	-5.5±11.2%	-5.2±11.8%	-7.0±8.6%	-4.4±12.6%	.783	-			
M6	-3.6±12.2%	-4.1±12.1%	-4.7±11.8%	-2.3±12.9%	.159	-			
M12	-5.8±10.9%	-5.2±12.1%	-6.8±11.7%	-5.5±9.3%	.973	-			
Mean blood pressure					<.0001	.937	.428		
D20	-7.1±8.1%	-7.5±8.3%	-6.2±8.6%	-7.4±7.7%		-			
M3	-1.8±7.5%	-2.8±7.7%	-0.9±8.4%	-1.7±6.7%	***	-			
M6	-1.5±8.2%	-1.8±8.4%	-0.8±8.8%	-1.8±7.6%	***	-			
M12	-0.7±9.7%	-2.8±10.1%	+1.6±8.6%	-0.6±10.1%	***	-			
Blood glucose					<.0001	.939	.301		
D20	-11.8±13.4%	-14.0±11.2%	-8.6±12.8%	-12.6±15.5%		-			
M3	-13.3±20.3%	-14.1±22.1%	-9.3±17.4%	-16.1±21.0%	.116	-			
M6	-11.4±18.6%	-12.0±17.4%	-9.2±14.7%	-12.7±22.8%	.836	-			
M12	-8.9±19.3%	-13.5±16.9%	-3.4±21.6%	-9.2±18.6%	.223	-			
HbA1c					<.0001	.661	.220		
D20	-3.8±4.0%	-3.4±3.6%	-4.1±4.0%	-3.9±4.5%		-			
M3	-5.6±7.0%	-6.7±7.1%	-5.5±6.5%	-4.8±7.4%	**	-			
M6	-6.9±6.6%	-7.1±7.0%	-7.6±5.9%	-6.2±6.9%	***	-			
M12	-4.9±7.0%	-6.6±8.1%	-4.0±6.3%	-4.1±6.5%	.081	-			
Triglycerides					<.0001	.478	.183		
D20	-26.0±26.5%	-25.2±24.8%	-24.8±28.3%	-27.7±27.2%		-			
M3	-14.4±29.6%	-16.3±37.1%	-8.1±24.2%	-18.1±25.8%	***	-			
M6	-12.9±32.4%	-13.8±27.7%	-10.8±38.2%	-13.8±32.0%	***	-			
M12	-7.6±32.3%	-9.7±29.4%	-3.5±39.8%	-9.3±28.2%	***	-			
HDL					<.0001	.712	.160		
D20	-1.1±19.2%	-0.6±12.6%	-3.4±16.8%	+0.6±25.3%		-			
M3	+8.2±17.7%	+12.8±19.9%	+4.7±16.1%	+7.1±16.4%	***	-			
M6	+11.5±16.7%	+11.4±17.2%	+12.9±17.3%	+10.5±16.2%	***	-			
M12	+15.5±21.0%	+14.6±18.1%	+19.1±22.4%	+13.4±22.5%	***	-			
high-sensitivity CRP					<.0001	.238	.442		
D20	+13.0±214%	+5.0±254%	+17.6±183%	+16.3±205%		-			

Etude 3

M3	-22.8±43%	-19.5±54%	-31.6±35%	-17.6±40%	.310	-			
M6	-21.6±73%	-25.4±56%	-21.5±70%	-18.4±89.4%	.579	-			
M12	-31.2±54%	-35.7±43%	-35.3±45%	-23.6±68%	.114	-			
Framingham					.001		.555	.385	
D20	-22.8±30.7%	-24.5±31.9%	-20.2±33.2%	-23.3±28.2%		-			
M3	-2.5±38.8%	-14.4±22.5%	+2.5±45.9%	+4.0±42.5%	***	-			
M6	-7.2±25.0%	-10.8±28.4%	-5.8±25.2%	-5.0±21.7%	***	-			
M12	-7.2±29.9%	-11.1±22.4%	-5.3±38.2%	-5.3±28.4%	***	-			
Carotid-intima-media-thickness					.001		.274	.018	
D20	-2.7±15.1%	-7.0±16.3%	+2.5±11.1%	-3.3±15.9%		-	.212	.528	.075
M3	-4.4±15.6%	-6.8±13.9%	+1.3±16.7%	-7.1±15.3%	***	-	.803	.187	.290
M6	-4.3±17.2%	-7.0±19.5%	-5.1±14.5%	-1.2±17.1%	***	rE > re	.078	.014	.441

Re:high-Resistance-moderate-endurance; rE: moderate-resistance-high-Endurance; re: moderate-resistance-moderate-endurance

*: p<.05, **p<.01, ***p<.001 vs. D20

Table 3. Matrix correlation (rho de Spearman) between central fat loss (M12/baseline) and secondary outcomes. †: M6/baseline for intima-media-thickness. ***:p<.001; **:p<.01; *:p<.05

	Central fat	Strength	6MWT	Weight	Waist circumference	Heart rate	mean blood pressure	Blood glucose	HbA1c	Triglycerides	HDL	high-sensitivity CRP	Framingham	Intima-media-thickness [†]
Central fat	1.000** *	-.170	-.193	.902***	.849***	.324**	.067	.278*	.464***	.598***	-.293**	.352**	.183	.102
Strength		1.000** *	.202	-.200	-.156	-.001	-.134	-.160	-.221*	-.225*	-.101	-.216*	-.058	.000
Six-minute walk test			1.000** *	-.163	-.233*	-.056	-.022	-.033	-.093	-.111	.037	-.115	-.068	-.014
Weight				1.000** *	.814***	.215	-.060	.252*	.422***	.650***	-.341**	.378***	.167	.022
Waist circumference					1.000** *	.210*	.031	.294**	.262*	.426***	-.282**	.410***	.107	.083
Heart Rate						1.000** *	.119	.101	.140	.203	-.065	.204	.051	.042
mean blood pressure							1.000** *	-.039	-.051	-.001	.146	.070	.275**	.162
Blood glucose								1.000** *	.018	.171	.048	.248*	-.104	.151
HbA1c									1.000** *	.250*	-.237*	.169	.129	.138
Triglycerides										1.000** *	-.393***	.063	.149	.016
HDL											1.000** *	-.007	-.319**	.029
high-sensitivity CRP												1.000***	-.098	-.106
Framingham													1.000***	.098
Intima-media-thickness														1.000***

Table 4. Compliance at M12 on central fat and secondary outcomes variables.

Outcomes	Changes at M12 from D20		p-value Compliers vs. Non-compliers
	Compliers (n=40)	Non-compliers (n=38)	
Primary outcome			
Central fat	-17.2±16.8%	+2.8±14.4%	<.0001
Secondary outcomes			
Strength	+41.0±83.1%	+55.0±118.7%	.533
Six-minute walk test	+4.8±6.4%	+3.2±10.4%	.425
Weight	-7.3±6.0%	+1.2±5.0%	<.0001
Lean mass	-3.7±3.5%	+1.7±15.9%	.467
Fat mass	-15.3±12.3%	+2.1±11.3%	<.0001
Bone mineral content	-0.9±2.5%	+0.9±2.4%	.928
Waist circumference	-5.8±5.0%	-1.1±5.7%	<.0001
Heart rate	-1.5±13.7%	+2.8±12.6%	.144
mean blood pressure	+6.4±11.1%	+8.1±9.9%	.493
Blood glucose	-1.5±14.7%	+7.5±21.6%	.024
HbA1c	-3.7±5.7%	+0.8±8.0%	.005
Triglycerides	+13.5±45.5%	+60.7±93.2%	.006
HDL	+31.0±31.7%	+13.2±27.4%	.006
high-sensitivity CRP	+5.0±86.2%	+64.6±250.0%	.182
Framingham	+42.0±120.3%	+59.4±132.5%	.590
Intima-media-thickness	-1.5±15.2%	-0.6±15.3%	<.0001

Figure 1. Flow chart of participants. Re:high-Resistance-moderate-endurance; rE: moderate-resistance-high-Endurance; re: moderate-resistance-moderate-endurance.

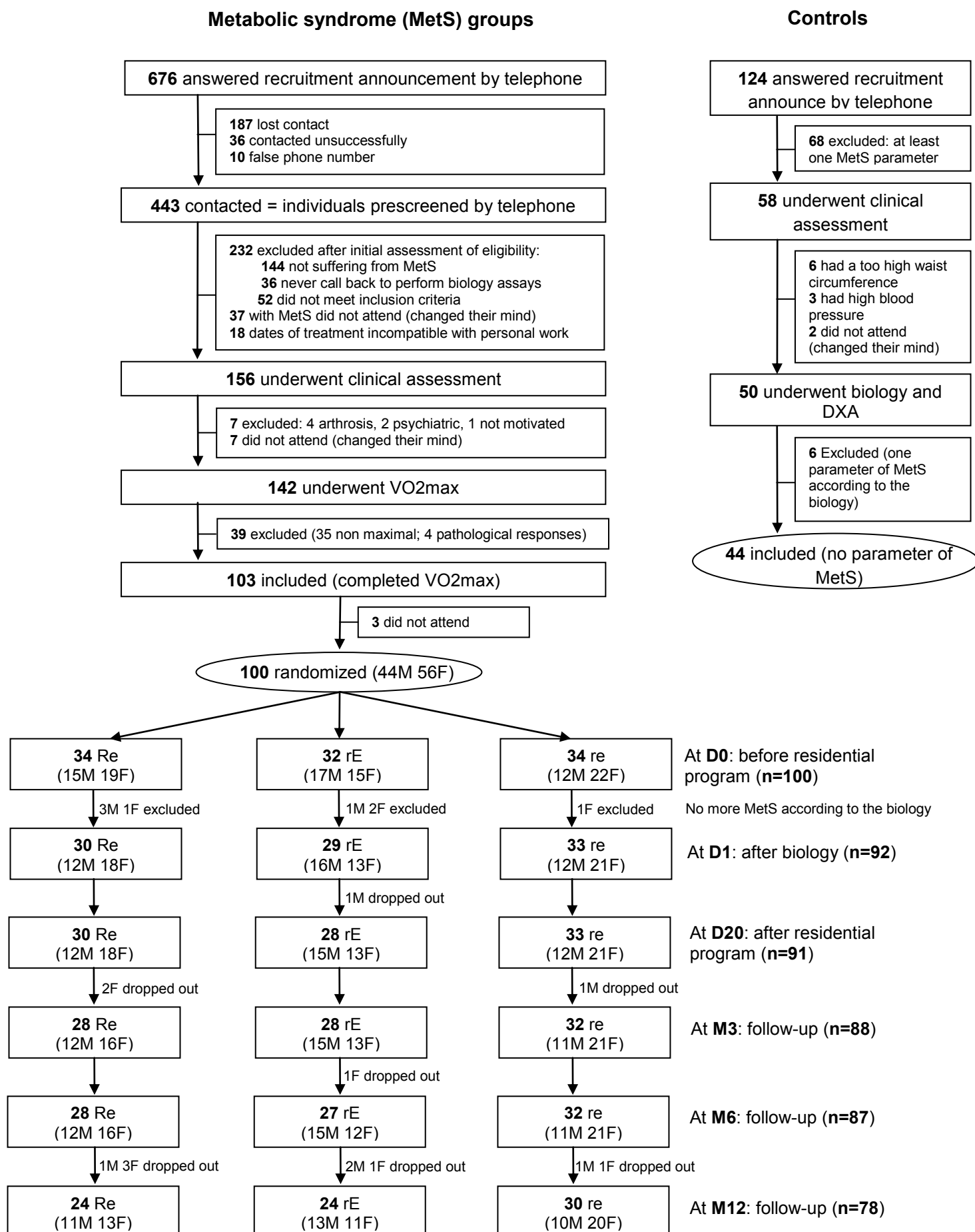


Figure 2. Study design for metabolic syndrome patients: a 3-week residential program with standardized and personalized diet and physical activity, and a 1-year at-home follow-up.

Re:high-Resistance-moderate-endurance; rE: moderate-resistance-high-Endurance; re: moderate-resistance-moderate-endurance. WC: waist circumference; BP: blood pressure; HR: heart rate; 6MWT: 6-minnute-walk-test; DXA: Densitometry x-ray absorption.

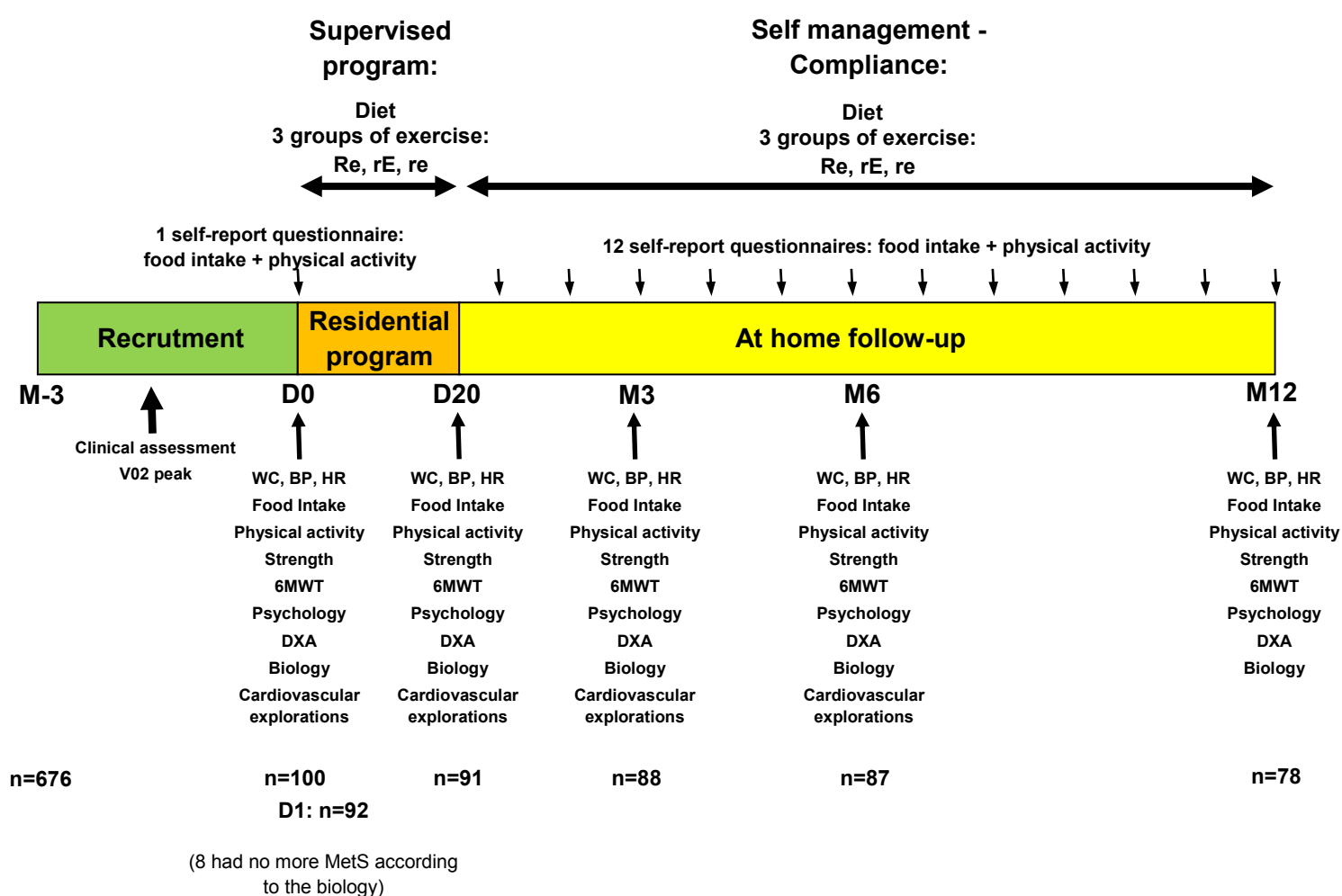


Figure 3. Central fat loss in the three groups of physical activity: high-Resistance-moderate-endurance (Re), moderate-resistance-high-Endurance (rE), moderate-resistance-moderate-endurance (re). ****:p<.001, ***:p<.001, **:p<.01, *:p<.05 Re and rE vs. re. ††††:p<.0001 Re vs rE.

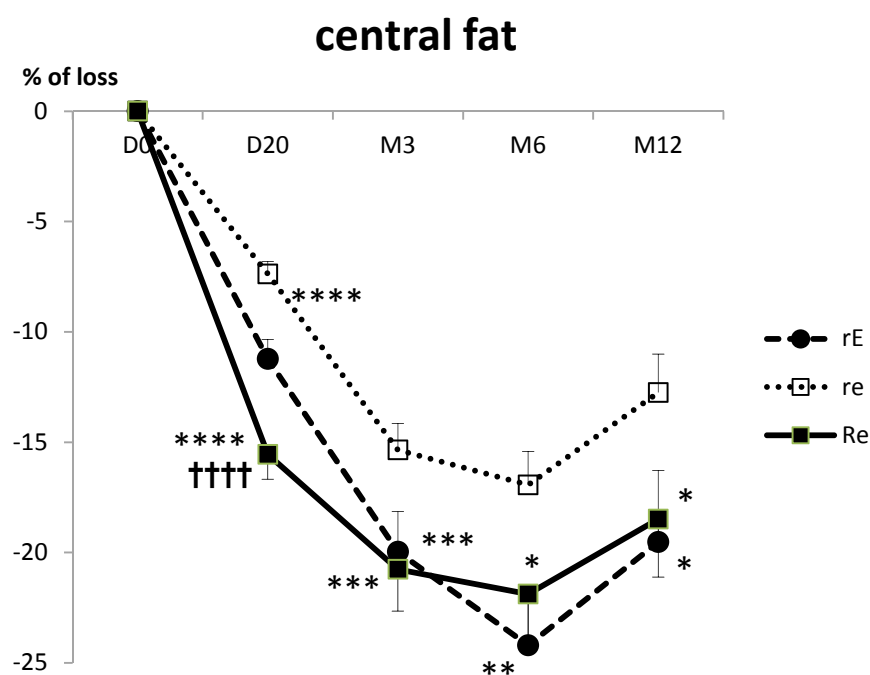
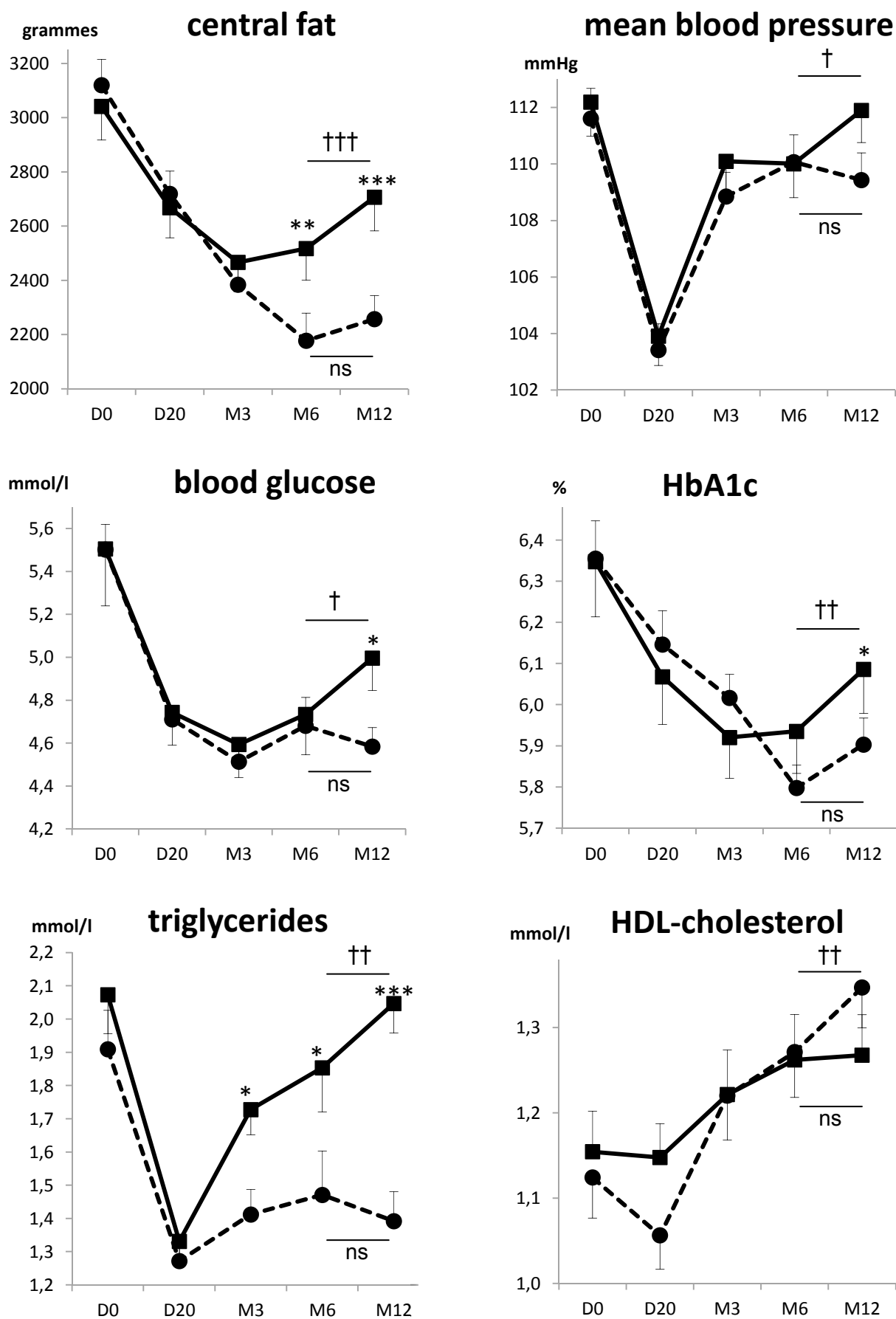


Figure 4. Central fat mass and MetS parameters in compliers and in non-compliers. —■— non-compliers; -●- compliers; ***: $p<.001$, **: $p<.01$, *: $p<.05$ compliers vs. non-compliers.

†††: $p<.001$, ††: $p<.01$, †: $p<.05$: M12 vs M6



Conclusion

La perte de TAV est le principal défi pour la prévention du risque cardio-vasculaire induit par le SMet. Cette étude démontre que le risque cardio-vasculaire, évaluée par le score de Framingham, l'épaisseur intima-média de la carotide et la CRP ultra-sensible, a été amélioré quelle que soit la modalité d'entraînement mixte. Cependant, un entraînement mixte avec une haute intensité en résistance semble être la méthode la plus efficace pour perdre du TAV chez les sujets obèses souffrant du SMet. Cette étude est importante car elle n'est pas en accord avec les recommandations de la American Heart Association pour qui un entraînement en endurance induit « une plus grande amélioration des variables métaboliques et du risque cardio-vasculaire » qu'un entraînement en résistance. La compliance est un facteur clé dans le succès à long terme de ce type de modifications du style de vie. Une cure avec un encadrement quotidien est indispensable pour aider les patients à atteindre leurs objectifs. L'observance semble être le principal défi dans le succès du traitement du SMet.

Conclusions et perspectives

L'**étude 1** démontre la faisabilité d'un programme résidentiel de 3 semaines sur un groupe de 14 patients âgés de 50 à 70 ans et souffrant de SMet, avec un suivi à domicile de 6 mois. L'efficacité des interventions thérapeutiques de modifications du style de vie par l'AP et des régimes alimentaires est démontrée. Dans notre étude, le programme résidentiel de trois semaines de cure a permis une amélioration rapide des paramètres du SMet puis les patients sont restés stables au cours des 6 mois de suivi à domicile. Un programme résidentiel initial semble donc pertinent: les cours de nutrition, de cuisine, sur le SMet ou sur l'AP ont permis de donner aux patients les clés nécessaires pour être autonomes une fois la cure terminée; la cure a également permis d'amener progressivement à l'intensité d'AP souhaitée.

Cette étude pilote a également laissé entrevoir un ajustement possible de l'apport protéique (**étude 2**) puisque nous avons constaté que les patients qui avaient le plus faible apport protéique présentaient une hypoalbuminémie au cours du suivi. L'étude 2 suggère que si un apport en protéines d'1 g/kg/jour est suffisant chez des patients qui cumulent déjà deux facteurs de catabolisme protéique (l'âge et un SMet), un apport en protéines de 1.2 g/kg/jour est nécessaire chez les personnes âgées souffrant de SMet prenant part à un programme de perte de poids par une augmentation de l'activité physique et un régime restrictif.

Le succès de l'étude pilote a permis d'envisager une étude randomisée de grande envergure concernant la meilleure modalité d'entraînement (**étude 3**), et d'obtenir les données nécessaires au calcul du nombre de sujets nécessaires. L'étude 3 démontre qu'un entraînement mixte avec une haute intensité en résistance permet la meilleure perte de TAV et améliore le risque cardio-vasculaire et le SMet. Une cure avec un encadrement quotidien

est indispensable pour aider les patients à atteindre leurs objectifs. L'observance semble être le principal défi dans le succès du traitement du SMet.

Ce travail sera approfondi sous divers angles: évolution des adipokines, observance minimale nécessaire pour obtenir un bénéfice, améliorations cardio-vasculaires via les analyses réalisées par l'équipe d'Avignon, variabilité sinusale, évaluation d'un échographe mesurant le TAV, influence de l'hygiène de vie sur la consommation médicamenteuse et rapport coût/bénéfice pour la société de notre intervention,... Ce travail laisse entrevoir également la perspective d'études complémentaires pour approfondir les mécanismes physiologiques impliquées dans la régulation du TAV et son interrelation avec l'exercice.

Bibliographie

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
2. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:629-39.
3. Bjorntorp P. Classification of obese patients and complications related to the distribution of surplus fat. *Am J Clin Nutr* 1987;45:1120-5.
4. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-60.
5. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987;36:54-9.
6. Kanai H, Matsuzawa Y, Kotani K, et al. Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. *Hypertension* 1990;16:484-90.
7. Nagaretani H, Nakamura T, Funahashi T, et al. Visceral fat is a major contributor for multiple risk factor clustering in Japanese men with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2001;24:2127-33.
8. Yamashita S, Nakamura T, Shimomura I, et al. Insulin resistance and body fat distribution. *Diabetes Care* 1996;19:287-91.
9. Despres JP, Nadeau A, Tremblay A, et al. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes* 1989;38:304-9.
10. Kanai H, Tokunaga K, Fujioka S, Yamashita S, Kameda-Takemura KK, Matsuzawa Y. Decrease in intra-abdominal visceral fat may reduce blood pressure in obese hypertensive women. *Hypertension* 1996;27:125-9.
11. Nakajima T, Fujioka S, Tokunaga K, Matsuzawa Y, Tarui S. Correlation of intraabdominal fat accumulation and left ventricular performance in obesity. *Am J Cardiol* 1989;64:369-73.
12. Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, et al. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994;107:239-46.
13. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
14. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
15. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
16. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention;

National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.

17. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.

18. Hauner H. Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Proc Nutr Soc* 2005;64:163-9.

19. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:753-68, x-xi.

20. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2792-800.

21. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997;46:860-7.

22. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-30.

23. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J. [The metabolic syndrome. Part II: its mechanisms of development and its complications]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2008;62:543-58.

24. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.

25. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 2003;11:997-1001.

26. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:264-80.

27. Lafontan M, Viguerie N. Role of adipokines in the control of energy metabolism: focus on adiponectin. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:580-5.

28. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin--its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res* 2002;34:469-74.

29. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005;257:167-75.

30. Pajvani UB, Scherer PE. Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity. *Curr Diab Rep* 2003;3:207-13.

31. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;302:179-88.

32. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.

33. Tsigos C, Kyrou I, Chala E, et al. Circulating tumor necrosis factor α concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. *Metabolism* 1999;48:1332-5.

34. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:4854-8.

35. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808.
36. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997;389:610-4.
37. Ventre J, Doebber T, Wu M, et al. Targeted disruption of the tumor necrosis factor- α gene: metabolic consequences in obese and nonobese mice. *Diabetes* 1997;46:1526-31.
38. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-50.
39. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3338-42.
40. Klover PJ, Zimmers TA, Koniaris LG, Mooney RA. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice. *Diabetes* 2003;52:2784-9.
41. Kim JH, Kim JE, Liu HY, Cao W, Chen J. Regulation of interleukin-6-induced hepatic insulin resistance by mammalian target of rapamycin through the STAT3-SOCS3 pathway. *J Biol Chem* 2008;283:708-15.
42. Leinonen E, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Hulten LM, Hiukka A, Taskinen MR. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2003;166:387-94.
43. Ma LJ, Mao SL, Taylor KL, et al. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. *Diabetes* 2004;53:336-46.
44. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2200-7.
45. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.
46. Legrady G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997;138:2569-76.
47. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382:250-2.
48. Howard JK, Lord GM, Matarese G, et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J Clin Invest* 1999;104:1051-9.
49. Buttgereit F, Burmester GR, Brand MD. Bioenergetics of immune functions: fundamental and therapeutic aspects. *Immunol Today* 2000;21:192-9.
50. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004;116:337-50.
51. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 2002;8:75-9.
52. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005;111:932-9.

53. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36.
54. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12.
55. Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, et al. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109:726-32.
56. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1212:E1-E19.
57. Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, et al. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:280-3.
58. Hastay AH, Shimano H, Osuga J, et al. Severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and atherosclerosis in mice lacking both leptin and the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem* 2001;276:37402-8.
59. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001;104:3052-6.
60. Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003;108:736-40.
61. Calabro P, Samudio I, Willerson JT, Yeh ET. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation* 2004;110:3335-40.
62. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 2006;580:2917-21.
63. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26:439-51.
64. Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2007;74:11-8.
65. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
66. Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation* 1997;96:3042-7.
67. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. Administration of tumor necrosis factor-alpha in vivo depresses endothelium-dependent relaxation. *Am J Physiol* 1994;266:H2535-41.
68. Choy JC, Granville DJ, Hunt DW, McManus BM. Endothelial cell apoptosis: biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:1673-90.
69. Hermann C, Assmus B, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Insulin-mediated stimulation of protein kinase Akt: A potent survival signaling cascade for endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:402-9.
70. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.

71. Ridker PM, Morrow DA. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiol Clin* 2003;21:315-25.
72. Burstein SA, Peng J, Friese P, et al. Cytokine-induced alteration of platelet and hemostatic function. *Stem Cells* 1996;14 Suppl 1:154-62.
73. Wassmann S, Stumpf M, Strehlow K, et al. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ Res* 2004;94:534-41.
74. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991;34:457-62.
75. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145:2273-82.
76. Bastard JP, Pieroni L, Hainque B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor 1 and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:192-201.
77. Parikh P, McDaniel MC, Ashen MD, et al. Diets and cardiovascular disease: an evidence-based assessment. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1379-87.
78. Nield L, Summerbell CD, Hooper L, Whittaker V, Moore H. Dietary advice for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD005102.
79. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006;64:S27-47.
80. Atkins R, ed. *Dr. Atkins new diet revolution*. New York; 1992.
81. Yancy WS, Jr., Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;140:769-77.
82. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2074-81.
83. Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2007;86:276-84.
84. Vazquez JA, Adibi SA. Protein sparing during treatment of obesity: ketogenic versus nonketogenic very low calorie diet. *Metabolism* 1992;41:406-14.
85. Alford BB, Blankenship AC, Hagen RD. The effects of variations in carbohydrate, protein, and fat content of the diet upon weight loss, blood values, and nutrient intake of adult obese women. *J Am Diet Assoc* 1990;90:534-40.
86. Baron JA, Schori A, Crow B, Carter R, Mann JI. A randomized controlled trial of low carbohydrate and low fat/high fiber diets for weight loss. *Am J Public Health* 1986;76:1293-6.
87. Golay A, Eigenheer C, Morel Y, Kujawski P, Lehmann T, de Tonnac N. Weight-loss with low or high carbohydrate diet? *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:1067-72.
88. Larosa JC, Fry AG, Muesing R, Rosing DR. Effects of high-protein, low-carbohydrate dieting on plasma lipoproteins and body weight. *J Am Diet Assoc* 1980;77:264-70.
89. Davie M, Abraham RR, Godsland I, Moore P, Wynn V. Effect of high and low-carbohydrate diets on nitrogen balance during calorie restriction in obese subjects. *Int J Obes* 1982;6:457-62.

90. Kasper H, Thiel H, Ehl M. Response of body weight to a low carbohydrate, high fat diet in normal and obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1973;26:197-204.
91. Rickman F, Mitchell N, Dingman J, Dalen JE. Changes in serum cholesterol during the Stillman diet. *JAMA* 1974;228:54-8.
92. Seshadri P, Iqbal N, Stern L, et al. A randomized study comparing the effects of a low-carbohydrate diet and a conventional diet on lipoprotein subfractions and C-reactive protein levels in patients with severe obesity. *Am J Med* 2004;117:398-405.
93. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1617-23.
94. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:778-85.
95. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2082-90.
96. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911-9.
97. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-93.
98. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859-73.
99. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, Wise A, Broom J. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev* 2009;10:36-50.
100. McAuley KA, Smith KJ, Taylor RW, McLay RT, Williams SM, Mann JI. Long-term effects of popular dietary approaches on weight loss and features of insulin resistance. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:342-9.
101. Blackburn GL, Phillips JC, Morreale S. Physician's guide to popular low-carbohydrate weight-loss diets. *Cleve Clin J Med* 2001;68:761, 5-6, 8-9, 73-4.
102. Law M. Dietary fat and adult diseases and the implications for childhood nutrition: an epidemiologic approach. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1291S-6S.
103. Marshall JA, Bessesen DH, Hamman RF. High saturated fat and low starch and fibre are associated with hyperinsulinaemia in a non-diabetic population: the San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetologia* 1997;40:430-8.
104. Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity! *Am J Clin Nutr* 1998;68:1157-73.
105. Cornier MA, Donahoo WT, Pereira R, et al. Insulin sensitivity determines the effectiveness of dietary macronutrient composition on weight loss in obese women. *Obes Res* 2005;13:703-9.
106. Hu FB. Protein, body weight, and cardiovascular health. *Am J Clin Nutr* 2005;82:242S-7S.

107. Layman DK, Boileau RA, Erickson DJ, et al. A reduced ratio of dietary carbohydrate to protein improves body composition and blood lipid profiles during weight loss in adult women. *J Nutr* 2003;133:411-7.
108. Skov AR, Toubro S, Ronn B, Holm L, Astrup A. Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:528-36.
109. Johnston CS, Tjonn SL, Swan PD. High-protein, low-fat diets are effective for weight loss and favorably alter biomarkers in healthy adults. *J Nutr* 2004;134:586-91.
110. Lasker DA, Evans EM, Layman DK. Moderate carbohydrate, moderate protein weight loss diet reduces cardiovascular disease risk compared to high carbohydrate, low protein diet in obese adults: A randomized clinical trial. *Nutr Metab (Lond)* 2008;5:30.
111. Mann J. Dietary carbohydrate: relationship to cardiovascular disease and disorders of carbohydrate metabolism. *Eur J Clin Nutr* 2007;61 Suppl 1:S100-11.
112. Piatti PM, Monti F, Fermo I, et al. Hypocaloric high-protein diet improves glucose oxidation and spares lean body mass: comparison to hypocaloric high-carbohydrate diet. *Metabolism* 1994;43:1481-7.
113. Baba NH, Sawaya S, Torbay N, Habbal Z, Azar S, Hashim SA. High protein vs high carbohydrate hypoenergetic diet for the treatment of obese hyperinsulinemic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:1202-6.
114. Te Morenga LA, Levers MT, Williams SM, Brown RC, Mann J. Comparison of high protein and high fiber weight-loss diets in women with risk factors for the metabolic syndrome: a randomized trial. *Nutr J* 2011;10:40.
115. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-84.
116. Farnsworth E, Luscombe ND, Noakes M, Wittert G, Argyiou E, Clifton PM. Effect of a high-protein, energy-restricted diet on body composition, glycemic control, and lipid concentrations in overweight and obese hyperinsulinemic men and women. *Am J Clin Nutr* 2003;78:31-9.
117. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:969-77.
118. Jenkins DJ, Wong JM, Kendall CW, et al. The effect of a plant-based low-carbohydrate ("Eco-Atkins") diet on body weight and blood lipid concentrations in hyperlipidemic subjects. *Arch Intern Med* 2009;169:1046-54.
119. Noakes M, Keogh JB, Foster PR, Clifton PM. Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1298-306.
120. Leidy HJ, Carnell NS, Mattes RD, Campbell WW. Higher protein intake preserves lean mass and satiety with weight loss in pre-obese and obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:421-9.
121. Krauss RM, Blanche PJ, Rawlings RS, Fernstrom HS, Williams PT. Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1025-31; quiz 205.

122. Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:425-30.
123. Aude YW, Agatston AS, Lopez-Jimenez F, et al. The national cholesterol education program diet vs a diet lower in carbohydrates and higher in protein and monounsaturated fat: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2004;164:2141-6.
124. Krieger JW, Sitren HS, Daniels MJ, Langkamp-Henken B. Effects of variation in protein and carbohydrate intake on body mass and composition during energy restriction: a meta-regression 1. *Am J Clin Nutr* 2006;83:260-74.
125. Pereira MA, Jacobs DR, Jr., Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA* 2002;287:2081-9.
126. Sluijs I, Beulens JW, van der AD, Spijkerman AM, Grobbee DE, van der Schouw YT. Dietary intake of total, animal, and vegetable protein and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-NL study. *Diabetes Care* 2010;33:43-8.
127. Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. A prospective study of red meat consumption and type 2 diabetes in middle-aged and elderly women: the women's health study. *Diabetes Care* 2004;27:2108-15.
128. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, et al. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Arch Intern Med* 2012;172:555-63.
129. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005;294:2455-64.
130. Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1046-53.
131. Weigle DS, Breen PA, Matthys CC, et al. A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations. *Am J Clin Nutr* 2005;82:41-8.
132. McAuley KA, Hopkins CM, Smith KJ, et al. Comparison of high-fat and high-protein diets with a high-carbohydrate diet in insulin-resistant obese women. *Diabetologia* 2005;48:8-16.
133. Luscombe-Marsh ND, Noakes M, Wittert GA, Keogh JB, Foster P, Clifton PM. Carbohydrate-restricted diets high in either monounsaturated fat or protein are equally effective at promoting fat loss and improving blood lipids. *Am J Clin Nutr* 2005;81:762-72.
134. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41.
135. Richard C, Couture P, Desroches S, et al. Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on surrogate markers of cholesterol homeostasis in men with the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2012;107:705-11.
136. Martinez-Gonzalez MA, Garcia-Arellano A, Toledo E, et al. A 14-Item Mediterranean Diet Assessment Tool and Obesity Indexes among High-Risk Subjects: The PREDIMED Trial. *PLoS One* 2012;7:e43134.

137. Tognon G, Nilsson LM, Lissner L, et al. The mediterranean diet score and mortality are inversely associated in adults living in the subarctic region. *J Nutr* 2012;142:1547-53.
138. Martinez-Gonzalez MA, Guillen-Grima F, De Irala J, et al. The Mediterranean Diet Is Associated with a Reduction in Premature Mortality among Middle-Aged Adults. *J Nutr* 2012;142:1672-8.
139. Madero M, Arriaga JC, Jalal D, et al. The effect of two energy-restricted diets, a low-fructose diet versus a moderate natural fructose diet, on weight loss and metabolic syndrome parameters: a randomized controlled trial. *Metabolism* 2011;60:1551-9.
140. Stancliffe RA, Thorpe T, Zemel MB. Dairy attenuates oxidative and inflammatory stress in metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2011;94:422-30.
141. Pereira MA, Jacobs DR, Jr., Pins JJ, et al. Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults. *Am J Clin Nutr* 2002;75:848-55.
142. Katcher HI, Legro RS, Kunselman AR, et al. The effects of a whole grain-enriched hypocaloric diet on cardiovascular disease risk factors in men and women with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2008;87:79-90.
143. Pereira MA, Ludwig DS. Dietary fiber and body-weight regulation. Observations and mechanisms. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:969-80.
144. Abete I, Astrup A, Martinez JA, Thorsdottir I, Zulet MA. Obesity and the metabolic syndrome: role of different dietary macronutrient distribution patterns and specific nutritional components on weight loss and maintenance. *Nutr Rev* 2010;68:214-31.
145. Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MP, Nijs I, van Ooijen M, Kovacs EM. High protein intake sustains weight maintenance after body weight loss in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:57-64.
146. Gogebakan O, Kohl A, Osterhoff MA, et al. Effects of weight loss and long-term weight maintenance with diets varying in protein and glycemic index on cardiovascular risk factors: the diet, obesity, and genes (DiOGenes) study: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2011;124:2829-38.
147. Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M, et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med* 2010;363:2102-13.
148. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127:990S-1S.
149. Hughes VA, Frontera WR, Wood M, et al. Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity, and health. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:B209-17.
150. Guillet C, Prod'homme M, Balage M, et al. Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB J* 2004;18:1586-7.
151. Hebuterne X, Broussard JF, Rampal P. Acute renutrition by cyclic enteral nutrition in elderly and younger patients. *JAMA* 1995;273:638-43.
152. Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, Volpi E, Wolfe RR. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1562S-6S.
153. Joint Position Statement: nutrition and athletic performance. American College of Sports Medicine, American Dietetic Association, and Dietitians of Canada. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:2130-45.

154. Zello GA. Dietary Reference Intakes for the macronutrients and energy: considerations for physical activity. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006;31:74-9.
155. Evans WJ. Protein nutrition, exercise and aging. *J Am Coll Nutr* 2004;23:601S-9S.
156. Lucas M, Heiss CJ. Protein needs of older adults engaged in resistance training: a review. *J Aging Phys Act* 2005;13:223-36.
157. Fouque D, Guebre-Egziabher F. Do low-protein diets work in chronic kidney disease patients? *Semin Nephrol* 2009;29:30-8.
158. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:278-85.
159. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984;26:861-8.
160. Kasiske BL. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int* 1987;31:1153-9.
161. Andersen E, Hostmark AT, Anderssen SA. Effect of a Physical Activity Intervention on the Metabolic Syndrome in Pakistani Immigrant Men: A Randomized Controlled Trial. *J Immigr Minor Health* 2012.
162. Balducci S, Leonetti F, Di Mario U, Fallucca F. Is a long-term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 2004;27:841-2.
163. Camhi SM, Stefanick ML, Katzmarzyk PT, Young DR. Metabolic syndrome and changes in body fat from a low-fat diet and/or exercise randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:548-54.
164. Camhi SM, Stefanick ML, Ridker PM, Young DR. Changes in C-reactive protein from low-fat diet and/or physical activity in men and women with and without metabolic syndrome. *Metabolism* 2010;59:54-61.
165. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2335-41.
166. Crist LA, Champagne CM, Corsino L, Lien LF, Zhang G, Young DR. Influence of change in aerobic fitness and weight on prevalence of metabolic syndrome. *Prev Chronic Dis* 2012;9:E68.
167. Kim CJ, Kim DJ, Park HR. Effects of a cardiovascular risk reduction intervention with psychobehavioral strategies for Korean adults with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *J Cardiovasc Nurs* 2011;26:117-28.
168. Loimaala A, Huikuri HV, Koobi T, Rinne M, Nenonen A, Vuori I. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:1837-42.
169. Maruyama C, Kimura M, Okumura H, Hayashi K, Arao T. Effect of a worksite-based intervention program on metabolic parameters in middle-aged male white-collar workers: a randomized controlled trial. *Prev Med* 2010;51:11-7.
170. Nanri A, Tomita K, Matsushita Y, et al. Effect of Six Months Lifestyle Intervention in Japanese Men with Metabolic Syndrome: Randomized Controlled Trial. *J Occup Health* 2012.

171. Oh EG, Bang SY, Hyun SS, et al. Effects of a 6-month lifestyle modification intervention on the cardiometabolic risk factors and health-related qualities of life in women with metabolic syndrome. *Metabolism* 2010;59:1035-43.
172. Wang X, Hsu FC, Isom S, et al. Effects of a 12-month physical activity intervention on prevalence of metabolic syndrome in elderly men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:417-24.
173. Wu YT, Hwang CL, Chen CN, Chuang LM. Home-based exercise for middle-aged Chinese at diabetic risk: a randomized controlled trial. *Prev Med* 2011;52:337-43.
174. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med* 2010;170:1794-803.
175. Honkola A, Forsen T, Eriksson J. Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 1997;34:245-8.
176. Brandon LJ, Gaasch DA, Boyette LW, Lloyd AM. Effects of long-term resistive training on mobility and strength in older adults with diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:740-5.
177. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1729-36.
178. Smutok MA, Reece C, Kokkinos PF, et al. Aerobic versus strength training for risk factor intervention in middle-aged men at high risk for coronary heart disease. *Metabolism* 1993;42:177-84.
179. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1527-33.
180. Eriksson J, Tuominen J, Valle T, et al. Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance? *Horm Metab Res* 1998;30:37-41.
181. Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD, Frohlich JJ. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2977-82.
182. Bateman LA, Slentz CA, Willis LH, et al. Comparison of aerobic versus resistance exercise training effects on metabolic syndrome (from the Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention Through Defined Exercise - STRRIDE-AT/RT). *Am J Cardiol* 2011;108:838-44.
183. Irving BA, Davis CK, Brock DW, et al. Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1863-72.
184. Seligman BG, Polanczyk CA, Santos AS, et al. Intensive practical lifestyle intervention improves endothelial function in metabolic syndrome independent of weight loss: a randomized controlled trial. *Metabolism* 2011;60:1736-40.
185. Kalter-Leibovici O, Younis-Zeidan N, Atamna A, et al. Lifestyle intervention in obese Arab women: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:970-6.
186. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:608-17.
187. Stensvold D, Slordahl SA, Wisloff U. Effect of exercise training on inflammation status among people with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2012;10:267-72.

188. Stensvold D, Tjonna AE, Skaug EA, et al. Strength training versus aerobic interval training to modify risk factors of metabolic syndrome. *J Appl Physiol* 2010;108:804-10.
189. Donges CE, Duffield R, Drinkwater EJ. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:304-13.
190. Finucane FM, Sharp SJ, Purslow LR, et al. The effects of aerobic exercise on metabolic risk, insulin sensitivity and intrahepatic lipid in healthy older people from the Hertfordshire Cohort Study: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2010;53:624-31.
191. Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, et al. Effects of exercise modality on insulin resistance and functional limitation in older adults: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2009;169:122-31.
192. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483-92.
193. Church TS, Blair SN, Cocroham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2253-62.
194. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2004;164:31-9.
195. Banz WJ, Maher MA, Thompson WG, et al. Effects of resistance versus aerobic training on coronary artery disease risk factors. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;228:434-40.
196. Straznicky NE, Lambert EA, Grima MT, et al. The effects of dietary weight loss with or without exercise training on liver enzymes in obese metabolic syndrome subjects. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:139-48.
197. Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med* 2011;364:1218-29.
198. Goodpaster BH, Delany JP, Otto AD, et al. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:1795-802.
199. Fappa E, Yannakoulia M, Pitsavos C, Skoumas I, Valourdou S, Stefanadis C. Lifestyle intervention in the management of metabolic syndrome: could we improve adherence issues? *Nutrition* 2008;24:286-91.
200. Busnello FM, Bodanese LC, Pellanda LC, Santos ZE. Nutritional intervention and the impact on adherence to treatment in patients with metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2011;97:217-24.
201. Mojtahedi MC, Thorpe MP, Karampinos DC, et al. The effects of a higher protein intake during energy restriction on changes in body composition and physical function in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66:1218-25.
202. Schwartz AV, Johnson KC, Kahn SE, et al. Effect of 1 year of an intentional weight loss intervention on bone mineral density in type 2 diabetes: results from the Look AHEAD randomized trial. *J Bone Miner Res* 2012;27:619-27.
203. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:i-xii, 1-253.

204. Dutheil F, Lesourd B, Courteix D, Chapier R, Dore E, Lac G. Blood lipids and adipokines concentrations during a 6-month nutritional and physical activity intervention for metabolic syndrome treatment. *Lipids Health Dis* 2010;9:148.
205. Aston LM, Jackson D, Monsheimer S, et al. Developing a methodology for assigning glycaemic index values to foods consumed across Europe. *Obes Rev* 2010;11:92-100.
206. Block G, Thompson FE, Hartman AM, Larkin FA, Guire KE. Comparison of two dietary questionnaires validated against multiple dietary records collected during a 1-year period. *J Am Diet Assoc* 1992;92:686-93.
207. Karvetti RL, Knuts LR. Validity of the 24-hour dietary recall. *J Am Diet Assoc* 1985;85:1437-42.
208. Tucker KL, Bianchi LA, Maras J, Bermudez OI. Adaptation of a food frequency questionnaire to assess diets of Puerto Rican and non-Hispanic adults. *Am J Epidemiol* 1998;148:507-18.
209. Bischoff SC, Damm-Machado A, Betz C, et al. Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity with regard to body weight, comorbidities and quality of life--a prospective study. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:614-24.
210. Shapiro JR, Stout AL, Musante GJ. "Structure-size me:" weight and health changes in a four week residential program. *Eat Behav* 2006;7:229-34.
211. Roberts CK, Won D, Pruthi S, et al. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol* 2006;100:1657-65.
212. Sjostrom M, Karlsson AB, Kaati G, Yngve A, Green LW, Bygren LO. A four week residential program for primary health care patients to control obesity and related heart risk factors: effective application of principles of learning and lifestyle change. *Eur J Clin Nutr* 1999;53 Suppl 2:S72-7.
213. Melchior JC. [How to assess preoperative nutritional status?]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1995;14 Suppl 2:19-26.
214. Koretz RL. Death, morbidity and economics are the only end points for trials. *Proc Nutr Soc* 2005;64:277-84.
215. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.

Résumé:

Contexte: Il n'y a pas de consensus concernant la meilleure activité physique pour réduire le risque cardio-vasculaire (RCV) résultant de l'accumulation du tissu adipeux viscéral dans le syndrome métabolique (SMet). **Objectif:** analyser les effets de l'activité physique sur le tissu adipeux viscéral et sur le RCV chez des patients SMet. **Méthodes:** 100 adultes, 50-70 ans, ont été randomisés en trois groupes d'activité physique: mixte (endurance et résistance) résistance modérée + endurance modérée (re), Résistance intense + endurance modérée (Re), résistance modérée + Endurance intense (rE). Une cure de trois semaines (J0 à J20), en institution, a précédé un suivi à domicile d'une année (M12). Nous avons suivi le tissu adipeux viscéral et la composition corporelle par DXA, les paramètres du SMet, les performances en force et en endurance, et le RCV en utilisant le score de Framingham et l'épaisseur intima-média carotidienne. L'observance a été évaluée entre D20 et M12. **Résultats:** 78 participants (78%) ont terminé l'étude. À J20, la perte de graisse viscérale était la plus élevée pour Re (-18%, $p<.0001$) et plus élevée pour rE que re (-12% vs 7%, $p<.0001$). De même, à partir de M3, la graisse viscérale a plus pour Re et rE ($p<.05$) pour atteindre à M12 une perte de graisse viscérale de -21,5% (Re) et -21,1% (rE) > -13,0% (re) ($p<.001$). Le RCV, le SMet et les performances physiques ont été améliorées dans tous les groupes. Les principales améliorations ont été obtenues durant la cure et ont ensuite évolué en fonction de l'observance. Particulièrement entre M6 et M12, les non-observants dégradent leurs améliorations alors que les observants restent stables. La perte de tissu adipeux viscéral est corrélée aux améliorations des paramètres du SM. **Conclusions:** Les 3 modalités d'activité physique induisent une perte de graisse viscérale et améliorent le RCV et le SMet, mais une haute intensité en résistance entraîne une amélioration plus rapide. Une cure avec un encadrement quotidien est indispensable pour aider les patients à atteindre leurs objectifs. L'observance semble être le principal défi dans le succès du traitement du SM.

Abstract:

Background: Opinions differ over the type of physical activity that best limits the cardiovascular risk (CVR) resulting from visceral fat accumulation in the metabolic syndrome (MetS). **Aim:** To analyze the effects of physical activity on visceral fat and cardiovascular risk (CVR) in patients suffering from MetS. **Methods:** 100 adults, aged 50-70y, were randomized to three training groups: moderate endurance and resistance (re), dominant resistance (Re), or dominant endurance (rE). A 1-year at-home follow-up (M12) began with a 3-week residential program (Day 0 to Day 20). We measured the change in central fat and body composition by DXA, MetS parameters, fitness and CVR using the Framingham score and carotid-intima-media-thickness. Compliance was assessed between D20 and M12. **Results:** 78 participants (78%) completed the study. At D20, central fat loss was highest in Re (-18%, $p<.0001$) and higher in rE than re (-12% vs. -7%, $p<.0001$). Likewise, from M3, visceral fat decreased more in Re and rE than in re ($p<.05$) to reach at M12 a central fat loss of -21.5% (Re) and -21.1% (rE) > -13.0% (re) ($p<.001$). CVR, MetS parameters and fitness improved in all groups. The main improvements were obtained during the residential program and evolved thereafter depending on compliance. Non-compliers had higher values in most outcomes between M6 and M12 whereas compliers maintained improvement. Central fat loss correlated with changes in MetS parameters. **Conclusions:** The 3 modalities of physical activity induced central fat loss and improvements in CVR and MetS, but high-intensity-resistance resulted in a faster improvement. A residential program with daily coaching is essential to help patients achieve their aims. Compliance appears to be the main challenge in successful MetS treatment.



Financé par la Fondation Coeur et Artères. ClinicalTrials.gov number, NCT00917917.

Mots clefs: activité physique, syndrome métabolique, tissu adipeux viscéral, diète, résistance, endurance

Keywords: physical activity, metabolic syndrome, visceral fat, diet, resistance, endurance

Jury:

Bruno LESOURD , PU-PH, Nutrition gériatrique – CHU Clermont-Ferrand	Directeur
Gérard LAC , Maître de conférences, AME2P – Université Blaise Pascal Clermont-Fd	Directeur
Daniel COURTEIX , Professeur, AME2P – Université Blaise Pascal Clermont-Ferrand	Co-encadrant
Jean-Frédéric BRUN , Praticien Hospitalier, Physiologie clinique – CHU Montpellier	Rapporteur
Patrick RITZ , PU-PH, Endocrinologie & Maladies Métaboliques – CHU Toulouse	Rapporteur
Mohamed ELLOUMI , Maître de conférences, ISSEP – Université Manouba, Tunis	Examineur

Date de soutenance: Le 13 novembre 2012

Adresse de l'auteur: La Farge 63160 Fayet Le Château